Hydrogenolyse der 6-Aminopenicillansäure und verwandter Verbindungen

Dissertation

zur

Erlangung des Grades eines Doktors

der Naturwissenschaften

der

Mathematisch-naturwissenschaftlichen Fakultät

der

Eberhard-Karls-Universität

zu Tübingen

vorgelegt von

Manfred Hannig

aus Dresden

1969

Hydrogenolyse der 6-Aminopenicillansäure und verwandter Verbindungen

Dissertation

zur

Erlangung des Grades eines Doktors

der Naturwissenschaften

der

Mathematisch-naturwissenschaftlichen Fakultät

der

Eberhard-Karls-Universität

zu Tübingen

vorgelegt von

Manfred Hannig

aus Dresden

1969

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Tag der mündlichen Prüfung: 6. 2. 1969

Dekan: Professor Dr. H. Blume

1. Berichterstatter: Privatdozent Dr. F. Moll

2. Berichterstatter: Professor Dr. H. Auterhoff

FOTODRUCK PRÄZIS Barbara v. Spangenberg KG · Tübingen

Meinen Eltern in herzlicher
Dankbarkeit gewidmet

Meinen Eltern in herzlicher
Dankbarkeit gewidmet

Tag der mündlichen Prüfung: 6. 2. 1969

Dekan: Professor Dr. H. Thurn
1. Berichterstatter: Privatdozent Dr. F. Müll
2. Berichterstatter: Professor Dr. M. Auterhoff

FOTODRUCK PRAZIS Berlin-Steglitz, Spengemann KG. - Printed in

Meinem hochverehrten Lehrer

Herrn Privatdozent Dr. Friedrich Moll

möchte ich für die Überlassung des Themas und die mir jederzeit gewährte großzügige Unterstützung und Förderung herzlich danken.

Gleichzeitig gestatte ich mir, dem Direktor des Pharmazeutisch-chemischen Institutes

Herrn Professor Dr. Harry Auterhoff

für das mir jederzeit entgegengebrachte Wohlwollen zu danken.

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

Einführung 1

Ringgröße und Reaktivität cyclischer Amide 1

Mechanismus der Umsetzung cyclischer Amide mit Lithiumaluminiumhydrid und Wirkungsweise von Raney-Nickel 3

Umsetzung sechs- und fünfgliedriger cyclischer Amide mit Lithiumaluminiumhydrid 7

Umsetzung von N-Methylpiperidon-(2) 7

Umsetzung von N-Methylpyrrolidon-(2) 9

Umsetzung viergliedriger cyclischer Amide (Azetidinone-(2)) mit Lithiumaluminiumhydrid 12

Umsetzung am Stickstoff nicht substituierter Azetidinone-(2) 12

Umsetzung am Stickstoff substituierter Azetidinone-(2) 13

Hydrogenolyse kondensierter Azetidinone-(2) 20

Hydrogenolyse von 1-Azabicyclo[4.2.0]octanon-(2) mit Lithiumaluminiumhydrid 21

Verlauf der Umsetzung 21
2-(β-Hydroxyäthyl)-piperidin 24
1-Azabicyclo[4.2.0]octan 28

Hydrogenolyse von 3-Phenyl-1-azabicyclo[4.2.0]octanon-(2) mit Lithiumaluminiumhydrid 32

Verlauf der Umsetzung 34
2-Phenyl-2-piperidyl-(2)-äthanol-(1) 36
3-Phenyl-1-azabicyclo[4.2.0]octan 43
Fragmentierungsprodukte 47

Hydrogenolyse von 6-Aminopenicillansäure (6-Amino-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptanon) mit Lithiumaluminiumhydrid 51

Methylierung von 6-Aminopenicillansäure 52

Seite

Umsetzung des 6-Aminopenicillansäuremethylesters 56

Hydrogenolyse von 6-Aminopenicillansäure mit Raney-Nickel .. 63

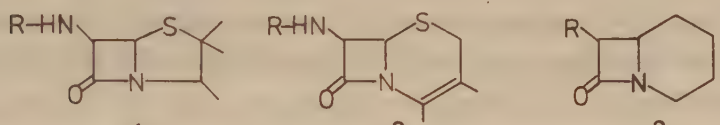
Verlauf der Umsetzung 63
Desthio-6-aminopenicillansäure 64
2-Keto-3-isopropylpiperazincarbonsäure-(6) 70
Überführung der Desthio-6-aminopenicillansäure
in die 2-Keto-3-isopropylpiperazincarbonsäure-(6) 76

Zusammenfassung 78

Beschreibung der Versuche 81

EINFÜHRUNG

Die bekanntesten Vertreter der Verbindungsklasse der kondensierten Azetidinone-(2) sind die Penicilline (1) und die Cephalosporine (2). Zwischen der biologischen Wirkung dieser Verbindungen und der chemischen Reaktivität des Azetidinonringes besteht ein enger Zusammenhang.



1 2 3

Die Ursachen der besonderen Reaktionsfähigkeit von Vierringverbindungen sind bei Cyclobutan als einfachstem Beispiel eines carbocyclischen Vierrings eingehend untersucht worden [1) 2)]. Die wesentlichen Ursachen sind Bindungswinkeldeformation (BAEYER-Spannung), konformative Spannung (PITZER-Spannung) und Diagonalabstoßung der nicht gebundenen Ringatome. Mit entsprechenden Einschränkungen lassen sich die Verhältnisse bei Cyclobutan auf Cyclobutanone und auf Azacyclobutanone (Azetidinone) übertragen.

Die besonders hohe Reaktionsfähigkeit einzelner kondensierter Azetidinone hat schon bald nach der Strukturaufklärung des Penicillins Anlaß zu Untersuchungen gegeben, WOODWARD [3)] hat für die ausgeprägte Reaktionsfähigkeit des Penicillins im wesentlichen zwei Erklärungen gegeben:

---

1) J.D. DUNITZ und V. SCHOMAKER, J. chem. Physics 20, 1703 (1952)
2) E. LIPPERT und H. PRIGGE, Z. Elektrochemie 67, 415, 554 (1963)
3) R.B. WOODWARD in H.T. CLARKE, J.R. JOHNSON und R. ROBINSON (Herausg.), The Chemistry of Penicillin, Princeton, NJ., 1949

a) Die Ringspannung im Azetidinonring wird durch die Verknüpfung mit einem zweiten Ring stark erhöht; infolge des durch die Ringverknüpfung bedingten erhöhten Energieinhaltes und infolge der ebenfalls durch die Ringverknüpfung bedingten Beeinflussung der Amidresonanz (1) ist das Reaktionsvermögen des Azetidinonringes stark erhöht:

(1)

b) Durch Nachbargruppenbeteiligung der Acylaminogruppe wird die Reaktivität des Azetidinonringes bis zu der bei den Penicillinen beobachteten Höhe gesteigert.

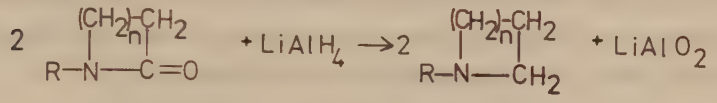
Von diesen beiden Hypothesen ist die der Nachbargruppenbeteiligung in den letzten Jahren aus praktischen Gründen gut untersucht worden: Bei einzelnen semisynthetischen Penicillinen gelang es, durch Einführung elektronenanziehender Substituenten in α-Stellung zum Carbonyl der Acylamino-Seitenkette, die Stabilität des Azetidinonrings stark zu erhöhen.

Weitgehend unbekannt ist dagegen der Effekt der Ringverknüpfung. Der Grund dafür ist, daß entsprechende kondensierte Ringsysteme ohne Seitenkette bisher weitgehend unbekannt waren. Nachdem einzelne Vertreter dieser Verbindungsklasse, z.B. die Azabicyclo[4.2.0]octanone-(2) (3) zugänglich wurden, konnte deren Reaktivität gegenüber elektrophilen und nucleophilen Reagenzien mit der von Penicillinen[4] und Cephalosporinen[5] verglichen werden. Aus den kinetischen Daten ergab sich ganz allgemein, daß der Effekt der Ringverknüpfung auf die Reaktivität kleiner als der der Nachbargruppenbeteiligung ist. In der vorliegenden Arbeit wird das Verhalten dieser Verbindungen bei der Spaltung durch wasserstoffabgebende

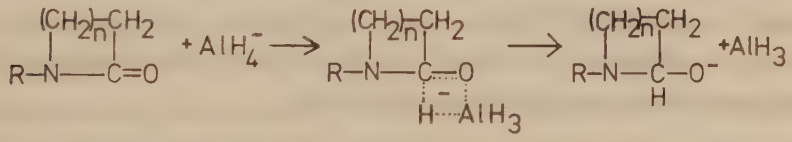
4) F. MOLL, Arch. Pharmaz. 301, 272 (1968)
5) F. MOLL, Vortr. Hptvers. Dtsch. Pharmaz. Ges. Würzburg 1967; Ref. Pharmaz. Ztg. 41, 1446 (1967)

Reagenzien (Hydrogenolyse) untersucht.

Der Mechanismus der Umsetzung cyclischer Amide mit Lithiumaluminiumhydrid ist bisher nicht abschließend geklärt. Summarisch wird der Ablauf der Reaktion für cyclische Amide mit mehr als vier Ringgliedern durch die folgende Gleichung ($n \geq 2$) wiedergegeben:



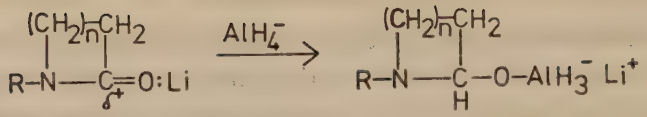
Bei der Umsetzung eines cyclischen Amides mit Lithiumaluminiumhydrid wird zunächst grundsätzlich neben einer bimolekularen nucleophilen Addition des Lithiumaluminiumhydrids an die Carbonylgruppe unter Ausbildung einer Metall-Heteroatom-Bindung eine bimolekulare nucleophile Substitution angenommen. Für die Bildung des bei der Umsetzung mit Lithiumaluminiumhydrid entstehenden Komplexes, der das eingesetzte Amid erst nach dem Zersetzen mit Wasser wieder freigibt, wurden mehrere Wege vorgeschlagen:
a) D'OR und FUGER[6] und LIPPINCOTT[7] halten eine heterolytische Aufspaltung des Lithiumaluminiumhydrids in die Ionen Li^+ und AlH_4^- für wahrscheinlich, wobei die Ionen unter unmittelbarer Hydridübergabe reagieren:



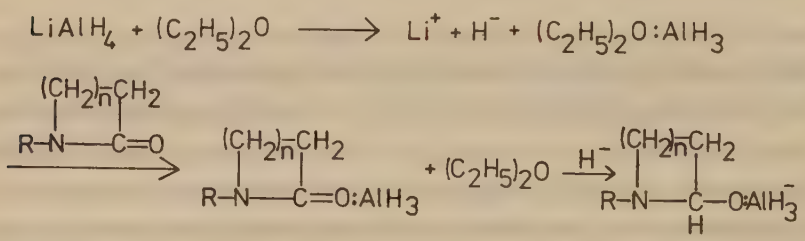
b) Von UELZMANN[8] wird nach der erfolgten Aufspaltung in die Ionen zunächst eine kationische Aktivierung und eine anschließende anionische Reduktion für möglich gehalten:

---

6) L. D'OR und J. FUGER, Bull. soc. roy. Sci. Liege 25, 14 (1956); C.A. 50, 11 114 (1956)
7) E.R. LIPPINCOTT, J. chem. Physics 17, 1351 (1949)
8) H. UELZMANN, J. org. Chemistry 25, 671 (1960)

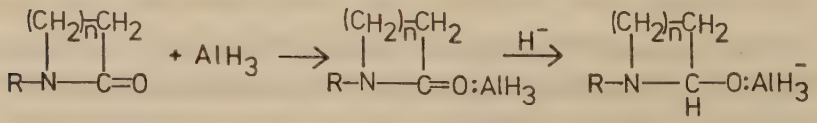


c) Nach PADDOCK[9] erfolgt durch die Komplexbildung des Lithiumaluminiumhydrids mit Äther eine gleichzeitige Dissoziation. Aus dem gebildeten Ätherkomplex wird der Äther durch die zu reduzierende Gruppe verdrängt, anschließend erfolgt eine Reaktion mit dem Hydridion:



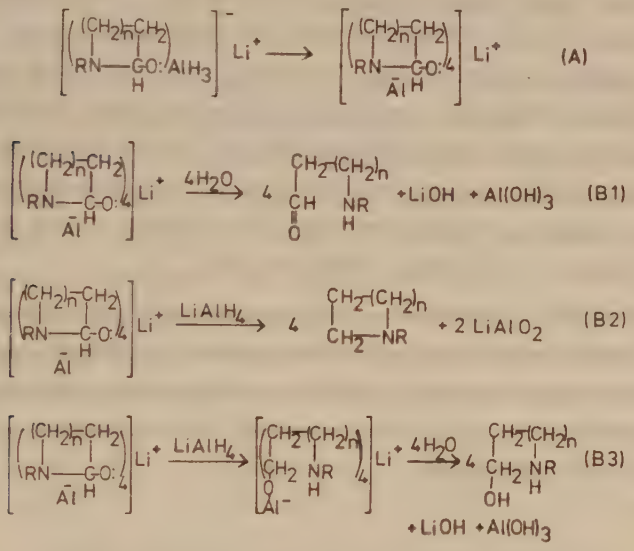
d) CONOVER[10] und MOUSSERON[11] diskutieren eine Spaltung des Lithiumaluminiumhydrids in ein AlH_2^+-Kation und ein LiH_2^--Anion.

e) Neben der heterolytischen Spaltung in die Ionen (vgl. a)) wird von WIBERG[12] eine homolytische Spaltung in die Hydride für möglich gehalten, wobei die Hydride im Gegensatz zu den heterolytisch gebildeten Ionen mit der zu reduzierenden Verbindung zuerst einen Koordinationskomplex bilden und anschließend erst Hydridaufnahme erfolgt:



9) N.L. PADDOCK, Nature (London) 167, 1070 (1951); Chem. and Ind. 1953, 63
10) L.H. CONOVER und D.S. TARBELL, J. Amer. chem. Soc. 72, 3586 (1950)
11) M. MOUSSERON, R. JAQUIER, M. MOUSSERON-CANET und R. ZAGDOUN, Bull. Soc. chim. France 1952, 1042
12) E. WIBERG, Angew. Chem. 65, 16 (1953)

Der auf den verschiedenen Wegen erhaltene Komplex (A) kann nach Hydrolyse direkt den Aminoaldehyd bilden (Weg B 1) oder nach Aufnahme eines weiteren Hydridäquivalentes[13] zur Hydrogenolyse der CO-Bindung führen (Weg B 2). Eine weitere Möglichkeit, die für n = 1 in Betracht gezogen werden kann, zeigt Weg B 3. Nach Aufnahme eines Hydridäquivalentes entsteht nach der Hydrolyse der entsprechende Aminoalkohol.



Die Besonderheiten des Reaktionsablaufes bei viergliedrigen Verbindungen (n = 1) werden in einem späteren Kapitel (S. 12) besprochen.

Bei schwefelhaltigen Verbindungen wie der 6-Aminopenicillansäure kann bei Umsetzungen mit Lithiumaluminiumhydrid z.B. infolge von Ringkettentautomerie[14] der Reaktionsablauf unübersichtlich werden. In diesem Fall kann die mit Entschwefelung verbundene Hydrogenolyse mit Raney-

---

13) A. HAJOS, Komplexe Hydride, Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin 1966

14) E.L. ELIEL, E.W. DELLA und M.M. ROGIC, J. org. Chemistry 27, 4712 (1962)

Nickel übersichtlichere Ergebnisse liefern. Dabei wird das von RANEY 1925 erstmals hergestellte besonders aktive Nickel verwendet. Die Angaben in der Literatur über den Wasserstoffgehalt und den Bindungsmechanismus zwischen Nickel und Wasserstoff sind unterschiedlich. RANEY[15] nimmt eine Bildung von Nickelhydrid an, FREIDLIN und ZIMINOVA[16] bestreiten diese These. Nach neueren Untersuchungen von PILKUHN und WINSEL[17] besitzt Raney-Nickel, ein "in höchstem Maße fehlgeordneter und zerklüfteter Körper" einen Wasserstoffgehalt von 0, 68 bis 1, 2 Wasserstoffatomen je Nickelatom. Bei der Wasserstoffaufnahme findet zunächst eine Adsorption an der Oberfläche statt, bis zur Einstellung eines konstanten Gleichgewichtes. Anschließend erfolgt eine wesentlich langsamere Lösung des Gases und ein Einbau in das Gitter dieses Skelettkontaktes. Bei der Wasserstoffabgabe findet entsprechend zunächst eine Desorption und anschließend eine Diffusion aus dem Innern an die Oberfläche statt. Der Vorgang wird in der Gleichung $H_2 \rightleftharpoons 2H(ads.) \rightleftharpoons 2H(gelöst)$ zusammengefaßt.

Als Basis für die Beurteilung der Reaktionsfähigkeit kondensierter Azetidinone werden im folgenden zunächst die Umsetzungen sechs-, fünf- und viergliedriger cyclischer Amide kurz beschrieben. Dann folgt eine eingehende Beschreibung des komplizierteren Reaktionsablaufes der Umsetzungen kondensierter Azetidinone.

---

15) M. RANEY, Ind. Engng. Chem. 32, 1190 (1940)
16) L.K. FREIDLIN und N.J. ZIMINOVA, Ber. Akad. Wiss. UdSSR 74, 955 (1950)
17) M. PILKUHN und A. WINSEL, Z. Elektrochem. Ber. Bunsenges. Physikal. Chemie 63, 1056 (1959)

UMSETZUNG SECHS- UND FÜNFGLIEDRIGER CYCLISCHER AMIDE MIT LITHIUMALUMINIUMHYDRID

Von cyclischen fünf- und sechsgliedrigen Amiden ist aufgrund der fehlenden oder geringen Ringspannung ein "normales" Verhalten bei der Umsetzung mit Lithiumaluminiumhydrid zu erwarten. Diese Verbindungen können daher als Vergleichsmaterial verwendet werden, um die Besonderheiten des Verhaltens kondensierter Azetidinone zu erkennen. Voraussetzung für den Vergleich sind einheitliche Umsetzungsbedingungen. Die Versuche wurden bei einheitlicher Reaktionstemperatur und annähernd gleicher Reaktionsdauer durchgeführt. Bei allen Umsetzungen wurde mit Überschuß gearbeitet. Um mögliche Zersetzungen auszuschließen, erfolgte die Aufarbeitung bei 0 - 5°. Zusätzlich zu diesen Umsetzungen bei Standardbedingungen wurden Umsetzungen bei 0 - 5° und 20° Reaktionstemperatur durchgeführt.

Umsetzung von N-Methylpiperidon-(2)

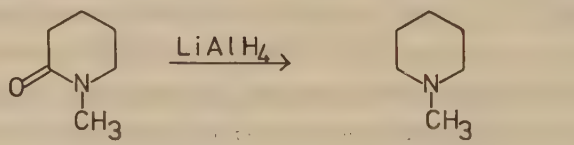
Die Umsetzung C-substituierter N-Methylpiperidone-(2) mit äquivalenten oder überschüssigen Mengen Lithiumaluminiumhydrid führte in allen beschriebenen Fällen[18) 19)] zu den entsprechenden substituierten N-Methylpiperidinderivaten. Ringspaltungen durch Lösen der C-N- oder C-C-Bindungen wurden in keinem Fall beobachtet.

Überraschenderweise ist über das Verhalten von N-Methylpiperidon-(2) selbst nichts bekannt. Zum späteren Vergleich mit fünf-, vier- und kon-

---

18) O.E. EDWARDS und T. SINGH, Canad. J. Chem. 32, 683 (1954)
19) F. BLICKE und E.P. TSAO, J. Amer. chem. Soc. 75, 4334 (1953)

densierten viergliedrigen Lactamen wurde dieses sechsgliedrige Lactam daher unter den in dieser Arbeit angewandten "Standardbedingungen" der Reduktion unterworfen: Je Mol N-Methylpiperidon-(2) wurden 1,5 Mol Lithiumaluminiumhydrid eingesetzt; es wurde sechs Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach der Zersetzung des Komplexes wurden 3 ml der Lösung für eine gaschromatographische Untersuchung und Gehaltsbestimmung und für dünnschichtchromatographische Untersuchungen entnommen. Der verbleibende Ätherextrakt wurde wie üblich aufgearbeitet und der Rückstand einer Mikrodestillation unterworfen. Die nach der Destillation tatsächlich erhaltene Menge an N-Methylpiperidin lag 24% unter dem durch die gaschromatographische Bestimmung ermittelten Wert. Bei der Beurteilung von Literaturwerten ist demnach mit einem Aufarbeitungsverlust in dieser Höhe zu rechnen.



(gc 83% d.Th.)

Die dünnschichtchromatographische Untersuchung zeigte, daß das Umsetzungsprodukt einheitlich und mit authentischem N-Methylpiperidin identisch war. Das IR-Spektrum war deckungsgleich mit einem Spektrum von N-Methylpiperidin. Das Pikrat stimmte im Schmelzpunkt mit einem aus authentischem N-Methylpiperidin dargestelltem Pikrat überein. Andere Umsetzungsprodukte konnten nicht nachgewiesen werden. Reste von nicht umgesetztem N-Methylpiperidon-(2) konnten in dem Gesamtreduktionsprodukt dünnschichtchromatographisch nicht festgestellt werden.

N-Methylpiperidon-(2) wurde demnach unter den angewandten Bedingungen praktisch vollständig zur gesättigten Verbindung umgesetzt.

Eine dünnschichtchromatographische Untersuchung des Umsetzungsverlaufes bei 0°, 20° und schließlich 35° zeigte, daß ein Reaktionsprodukt zwar schon nach 15 Minuten bei 0° nachzuweisen war (Abb. 1, Bahn B), daß aber

eine quantitative Umsetzung erst nach dreistündigem Erhitzen unter Rückfluß stattgefunden hatte.

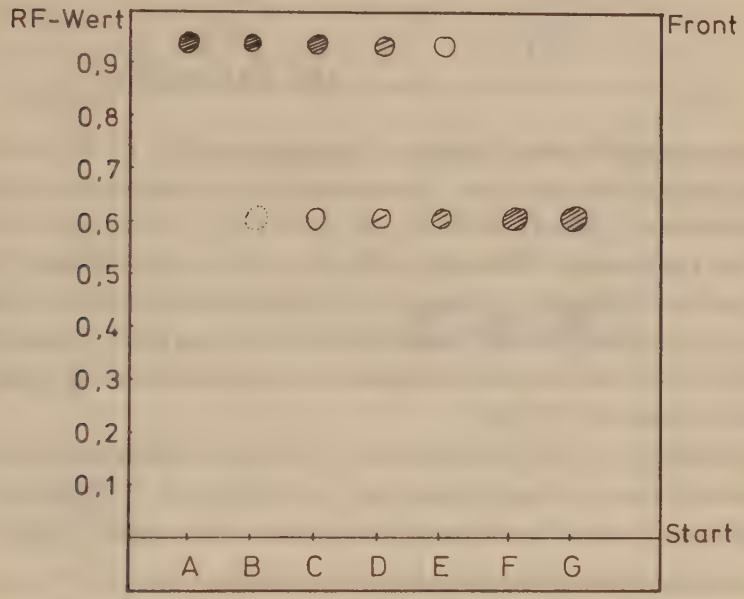
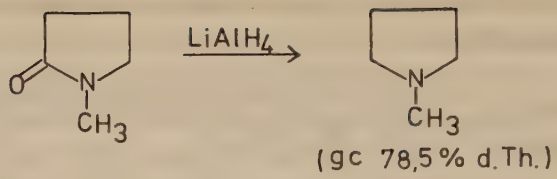


Abb. 1: Dünnschichtchromatogramm der Umsetzung von N-Methylpiperidon-(2) mit Lithiumaluminiumhydrid; Bahn A: Ausgangsprodukt; Bahn B: Reaktionsprodukt (R) nach 15 Min./0°; Bahn C: R nach 30 Min./0°; Bahn D: R nach 1 Std./0°; Bahn E: R nach 2 Std./20°; Bahn F: R nach 3 Std./35°; Bahn G: R nach 6 Std./35°.

Umsetzung von N-Methylpyrrolidon-(2)

Als charakteristischer Vertreter fünfgliedriger cyclischer Amide wurde N-Methylpyrrolidon-(2) unter den in dieser Arbeit allgemein angewandten Bedingungen mit Lithiumaluminiumhydrid umgesetzt.



(gc 78,5 % d.Th.)

Gaschromatographische, dünnschichtchromatographische und infrarotspektroskopische Untersuchungen des Umsetzungsproduktes ergaben Identität mit authentischem N-Methylpyrrolidin. Die Pikrate des Umsetzungsproduktes und des authentischen N-Methylpyrrolidins waren nach Schmelzpunkt und IR-Spektrum identisch. Da wegen des hohen Dampfdruckes des N-Methylpyrrolidins Verluste bei der destillativen Aufarbeitung nicht zu umgehen sind, wurde eine direkte gaschromatographische Ausbeutebestimmung vorgenommen; sie ergab 78,5% d.Th.
Das eingesetzte N-Methylpyrrolidon-(2) wurde, wie die dünnschichtchromatographische Untersuchung erkennen läßt, vollständig zum N-Methylpyrrolidin umgesetzt. Weitere Umsetzungsprodukte konnten nicht nachgewiesen werden.

Die dünnschichtchromatographische Untersuchung einer bei 0^{o} und anschließend bei 20^{o} durchgeführten Umsetzung zeigte, daß schon nach 15 Minuten bei 0^{o} ein wesentlicher Teil zu N-Methylpyrrolidin reduziert worden war (Abb. 2 Bahn B). Nach 30 Minuten und 1 Stunde bei 0^{o} Reaktionstemperatur entnommene Proben zeigten, daß noch immer ca. 10% N-Methylpyrrolidon-(2) vorlagen (Bahn C und D). Selbst nach weiterem zweistündigem Rühren bei 20^{o} waren noch Spuren von N-Methylpyrrolidon-(2) zu erkennen. Nach zweistündigem Erhitzen unter Rückfluß war kein Ausgangsprodukt mehr nachzuweisen.

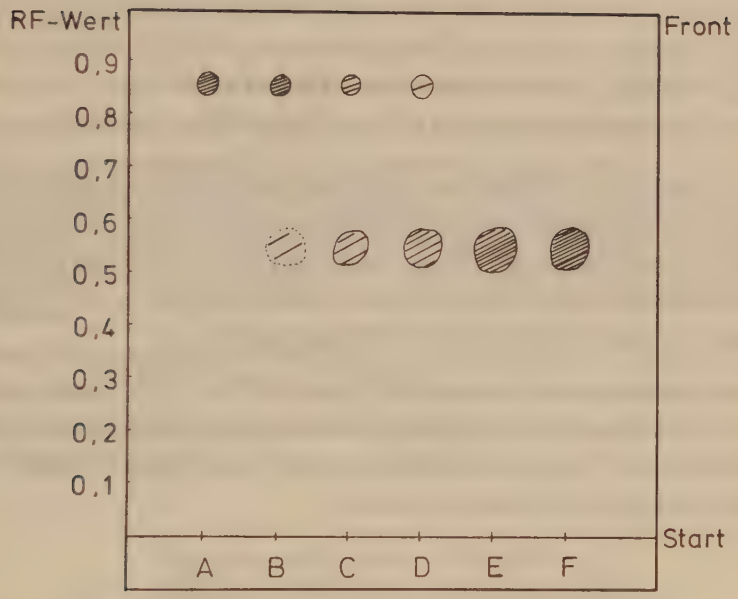


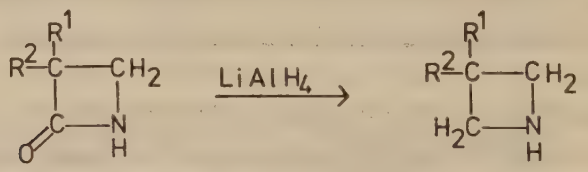
Abb. 2: Dünnschichtchromatogramm der Umsetzung von N-Methylpyrrolidon-(2) mit Lithiumaluminiumhydrid. Bahn A: Ausgangsprodukt; Bahn B: Reaktionsprodukt (R) nach 15 Min./0°; Bahn C: R nach 30 Min./0°; Bahn D: R nach 1 Std./0°; Bahn E: R nach 2 Std./35°; Bahn F: R nach 6 Std./35°.

UMSETZUNG VIERGLIEDRIGER CYCLISCHER AMIDE (AZETIDINONE-(2)) MIT LITHIUMALUMINIUMHYDRID

Umsetzung am Stickstoff nicht substituierter Azetidinone-(2)

Das Verhalten am Stickstoff nicht substituierter Azetidinone-(2) gegenüber Lithiumaluminiumhydrid ist aus pharmazeutischem Interesse bereits eingehend untersucht worden: Bei der Umsetzung von in 3-Stellung substituierten Vertretern dieses Verbindungstyps entstehen Azetidine, die eine ausgezeichnete hypnotische und sedative Wirkung besitzen.

Aus Untersuchungen von BLICKE[20] und TESTA[21) 22) 23)] geht hervor, daß in 3-Stellung mono- oder disubstituierte Azetidinone-(2) durch Lithiumaluminiumhydrid in glattem Reduktionsverlauf zu den entsprechenden 3-substituierten Azetidinen reduziert werden:



Die einzelnen umgesetzten Azetidinone-(2) waren in 3-Stellung aliphatisch oder aromatisch substituiert: R^1, R^2 = C_6H_5, CH_3; C_6H_5, C_2H_5; C_6H_5, n-C_3H_7; C_6H_5, iso-C_3H_7; C_6H_5, n-C_4H_9; C_6H_5, $C_6H_5CH_2$; C_6H_5, C_6H_{11}

---

20) F. BLICKE und W.A. GOULD, J. org. Chemistry 23, 1102 (1958)
21) E. TESTA, L. FONTANELLA und G.F. CRISTIANI, Liebigs Ann. Chem. 626, 114 (1959)
22) E. TESTA, F. FAVA und L. FONTANELLA, ibid. 614, 167 (1958)
23) E. TESTA, L. FONTANELLA, L. MARIANI und G.F. CRISTIANI, ibid. 639, 157 (1961)

(Cylohexyl-); C_6H_5, C_6H_5; C_6H_5, H; C_2H_5, $C_6H_5CH_2$; CH_3, CH_3; C_2H_5, C_2H_5; n-C_3H_7, n-C_3H_7; n-C_4H_9, n-C_4H_9.

Die Umsetzungsbedingungen entsprachen weitgehend den allgemein in dieser Arbeit angewandten Bedingungen: Je Mol Azetidinon-(2) wurden bis zu 3 Mol Lithiumaluminiumhydrid eingesetzt. Die Zugabe des zu reduzierenden Azetidinons zur Lithiumaluminiumhydridlösung in Äther erfolgte bei Raumtemperatur, anschließend wurde mehrere Stunden unter Rückfluß erhitzt. Die entstandenen Azetidine wurden in die entsprechenden Hydrochloride, Pikrate, Hydrogensulfate und Carbaminylderivate überführt.
Ringspaltungen wurden bei der Umsetzung mit Lithiumaluminiumhydrid nicht beobachtet. Die Azetidine waren starke Basen mit typischem Amingeruch; sie waren unzersetzt destillierbar, rauchten an der Luft und lösten sich leicht in Wasser.
Durch die beschriebenen Versuche lag ein ausreichendes, wenn auch auf in 3-Stellung substitutierte Verbindungen beschränktes Untersuchungsmaterial vor; es konnte daher auf eigene Untersuchungen verzichtet werden.

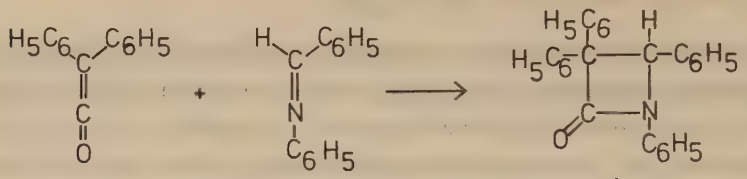
Umsetzung am Stickstoff substituierter Azetidinone-(2)

Die Umsetzung von 1, 3, 3, 4-Tetraphenylazetidinon-(2) (4) mit Lithiumaluminiumhydrid ist bisher nicht untersucht worden. Ein Vergleich der Umsetzung dieses hochsubstituierten Azetidinons mit den bereits beschriebenen Umsetzungen einfacher substituierter Azetidinone [20) 21) 24) 25)] konnte Aufschluß über Substituenteneinflüsse geben. 1, 3, 3, 4-Tetraphenylazetidinon-(2)[26)] wurde im Rahmen dieser Arbeit in einer modifizierten Darstellungsweise aus Benzalanilin und in situ aus Diphenylacetylchlorid

---

24) M.E. SPEETER und W.H. MARONEY, J. Amer. chem. Soc. 76, 5810 (1954)
25) AL. SPASOV und B. PANAIOTOVA, Godisknik Sofiiskiya Univ., Fiz.-Mat. Fak., 52 (3), 81 (1957-1958); C.A. 53, 17 992
26) H. STAUDINGER, Ber. dtsch. chem. Ges. 40, 1147 (1907)

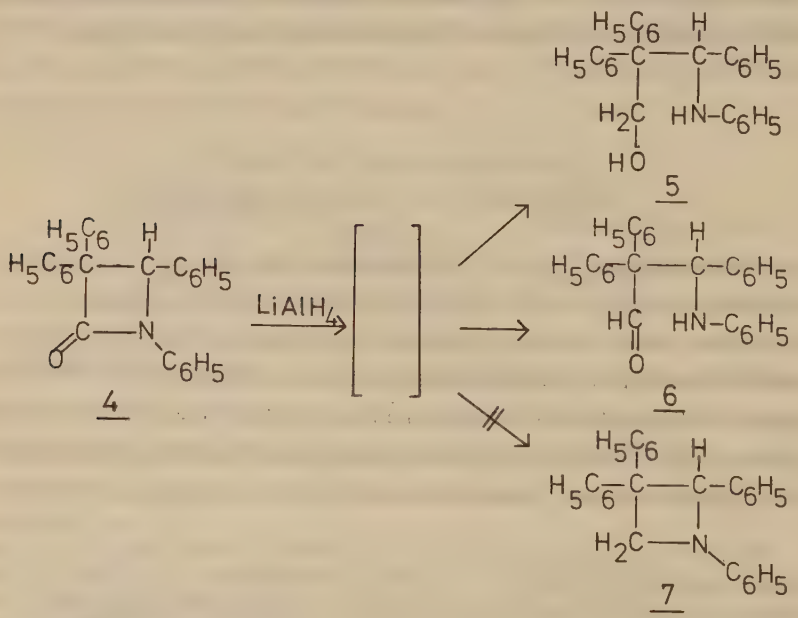
und Triäthylamin entwickeltem Diphenylketen[27) 28)] hergestellt:



4

Das so in hoher Ausbeute gewonnene Azetidinon 4 wurde unter den in dieser Arbeit angewandten Bedinungen mit Lithiumaluminiumhydrid umgesetzt: Je Mol Azetidinon wurde 1, 1 Mol Lithiumaluminiumhydrid eingesetzt; wegen der geringen Löslichkeit des 1, 3, 3, 4-Tetraphenylazetidinons-(2) in Äther wurde die inverse Methode angewandt. Nach beendeter Zugabe des Lithiumaluminiumhydrids wurde sechs Stunden unter Rückfluß erhitzt.

Als Umsetzungsprodukte waren die Verbindungen 5, 6 und 7 zu erwarten:



5

4

6

7

27) H. STAUDINGER, ibid. 50, 1035 (1917)

28) D. OPITZ und M. KLEEMANN, Liebigs Ann. Chem. 665, 100 (1963)

Nach erfolgter Umsetzung ließ das Dünnschichtchromatogramm des Gesamtreduktionsproduktes (Abb. 3) vier Umsetzungsprodukte erkennen. Als Hauptprodukt (70%) trat eine Substanz mit dem Rf-Wert 0, 38 auf. Das Ausgangsprodukt (Rf 0, 82) konnte weder im Gesamtreduktionsprodukt noch im Reduktionsrückstand festgestellt werden.

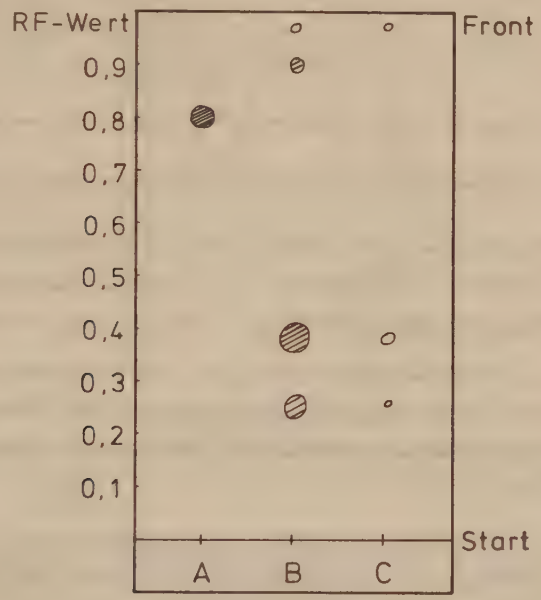


Abb. 3: Dünnschichtchromatogramm der Umsetzung von 1, 3, 3, 4-Tetraphenylazetidinon-(2) mit Lithiumaluminiumhydrid. Bahn A: Ausgangsprodukt; Bahn B: Gesamtreduktionsprodukt; Bahn C: Reduktionsrückstand.

Das IR-Spektrum des Gesamtreduktionsproduktes (Abb. 4) ließ erkennen, daß das Ausgangsprodukt 4 (CO-Valenzschwingung bei 1756 cm^{-1}) quantitativ umgesetzt worden war.

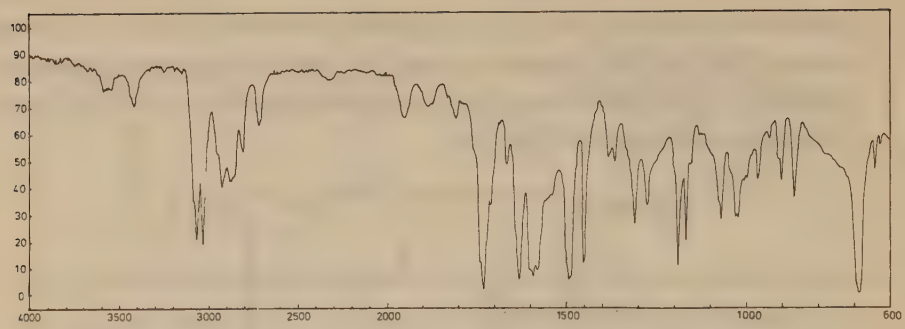


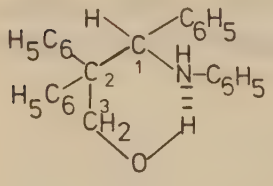
Abb. 4: IR-Spektrum des Gesamtreduktionsproduktes in CCl_4

Neu traten für den erwarteten Aminoalkohol 5 charakteristische Banden bei 3585 cm^{-1}, 3400 cm^{-1} und 1040 cm^{-1} auf. Daneben waren für einen Aldehyd charakteristische Banden bei 2710 cm^{-1} und 1728 cm^{-1} zu erkennen.

Da sich aus Destillationsversuchen eine Thermolabilität der Umsetzungsprodukte ergab, wurde eine säulenchromatographische Trennung vorgenommen. Das Hauptumsetzungsprodukt (Rf 0,38) konnte so in reiner Form abgetrennt werden.

ß-(N-Anilino)-ß-phenyl-α,α-diphenylpropanol-(1).

IR-, NMR-Spektrum und das osmometrisch ermittelte Molekulargewicht der Verbindung Rf 0,38, einer Base mit dem Schmelzpunkt 42-44°, entsprachen der Struktur des bisher nicht bekannten ß-(N-Anilino)-ß-phenyl-α, α-diphenylpropanol-(1) (5). Mit Phenylisocyanat ergab der Alkohol ein Phenylurethan vom Schmelzpunkt 180°.



5

Charakteristisch für diesen Aminoalkohol 5 sind im Infrarotspektrum die Banden im OH-, NH-Valenzschwingungsbereich, die Abb. 5 für verschiedene Konzentrationen zeigt. Die bei 3585 cm^{-1}, 3535 cm^{-1}, 3430 cm^{-1} (Schulter) und bei 3410 cm^{-1} auftretenden Banden sind den Valenzschwingungen der freien und der assoziierten OH- und NH-Gruppe zuzuordnen. Entspre-

chend der Konzentrationsabhängigkeit der Banden bei 3410 und 3585 cm^{-1} liegt in verdünntem Zustand der Alkohol überwiegend intramolekular verbrückt und zwar teils mit einer OH···N-Bindung (Formel 5) und teils mit einer OH···π-Bindung (vorzugsweise zu einem Phenylrest an C-2) vor.

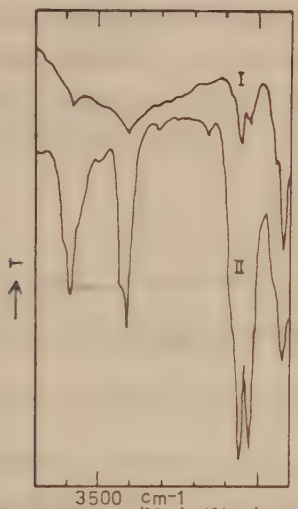


Abb. 5: IR-Spektrum von β-(N-Anilino)-β-phenyl-α,α-diphenylpropanol-(1), 0,003 M (I) und 0,01 M (II) in CCl_4.

Das NMR-Spektrum des isolierten Alkoholes 5 (Abb. 6) zeigt bei τ = 4,65 ein Signal für H_A, bei τ = 5,9 ein Signal für H_B und H_C und bei τ = 2,5 bis τ = 3,8 ein Multiplett für die Phenylprotonen. Durch Zusatz von Deuteriumoxid konnte die Lage des Hydroxylprotons H_E bei τ = 8,75 und die des NH-Protons H_D oberhalb von τ = 1,8 ermittelt werden; eine genauere Angabe der Lage des NH-Protons ist nicht möglich, da das Signal eine große Halbwertsbreite besitzt.

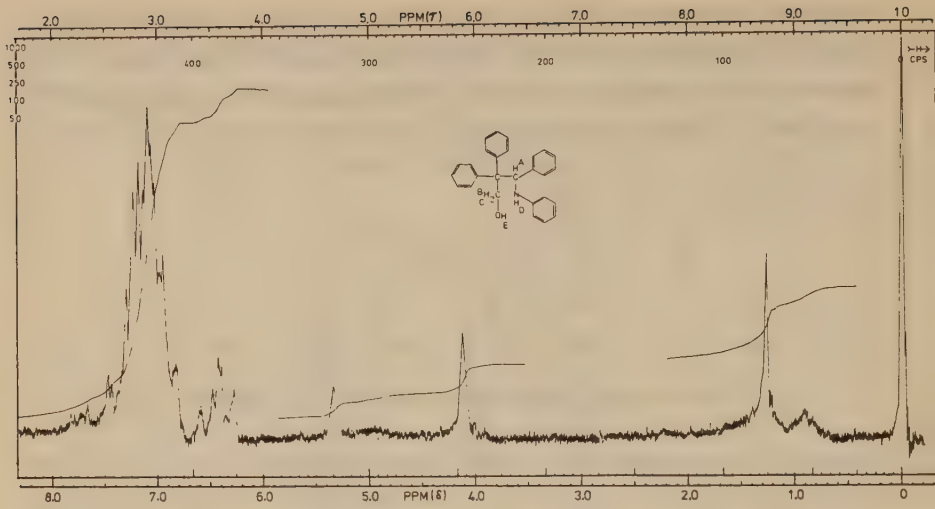


Abb. 6: NMR-Spektrum des isolierten Alkohols 5 in CCl_4

Neben dem so charakterisierten Alkohol 5 enthielt das Gesamtreduktionsprodukt noch einen Aldehyd. Der theoretisch zu erwartende β-(N-Anilino)-β-phenyl-α,α-diphenylpropionaldehyd 6 konnte jedoch nicht isoliert werden. Bei der Umsetzung des Gesamtreduktionsproduktes mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin ergab sich ein 2,4-Dinitrophenylhydrazon vom Schmelzpunkt 240°, dessen Elementaranalyse auf ein Fragmentierungsprodukt des Aldehyds 6 hinwies.

Neben den beiden isolierten Verbindungen traten noch zwei weitere Reduktionsprodukte auf, die ihrer geringen Mengen wegen nicht näher charakterisiert werden konnten.

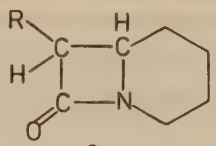
Änderungen der Versuchsbedingungen (a) statt der inversen Methode normale Methode der Zugabe, b) die Umsetzung wurde bei 0°, 20° oder 35° durchgeführt), hatten keinerlei qualitative Änderungen zur Folge. Die dünnschichtchromatographische Untersuchung des Hydrogenolyseverlaufes zeigte, daß die Umsetzung zwar schon bei einer Reaktionstemperatur von 0° festzustellen war, daß aber selbst nach zweistündigem Erhitzen unter Rückfluß erst ca. 40% Umsetzungsprodukte nachgewiesen werden konnten.

Zusammenfassend läßt sich über das Reaktionsverhalten dieses am Stickstoff substituierten Azetidinons sagen: Bei der Umsetzung des 1, 3, 3, 4-Tetraphenylazetidinons-(2) mit Lithiumaluminiumhydrid treten ebenso wie bei der Umsetzung anderer am Stickstoff substituierter Azetidinone-(2) mit Lithiumaluminiumhydrid fast quantitativ Ringspaltungen auf. Die Bildung entsprechender Azetidine, wie sie von der Umsetzung am Stickstoff nicht substituierter Azetidinone-(2) mit Lithiumaluminiumhydrid bekannt ist, konnte nicht beobachtet werden.

HYDROGENOLYSE KONDENSIERTER AZETIDINONE-(2)

Die vorangehenden Untersuchungen haben gezeigt, daß monocyclische sechs- und fünfgliedrige Amide durch Umsetzung mit Lithiumaluminiumhydrid leicht in die entsprechenden gesättigten monocyclischen Amine überführt werden können. Das gleiche galt für am Stickstoff nicht substituierte viergliedrige Amide (Azetidinone-(2)). Eine Ringspaltung verbunden mit einer Reduktion zu den entsprechenden Aminoalkoholen wurde erstmalig bei der Umsetzung am Stickstoff substituierter viergliedriger Amide (Azetidinone-(2)) mit Lithiumaluminiumhydrid beobachtet.

Die Kondensation eines Azetidinon-(2)-Ringes mit einem Sechsring führt zu einer Erhöhung der Ringspannung in dem heterocyclischen Vierring. Von den gebildeten Verbindungen vom Typ der 1-Azabicyclo[4.2.0]octanone-(2)[29] konnte dementsprechend eine höhere Reaktivität erwartet werden.



8

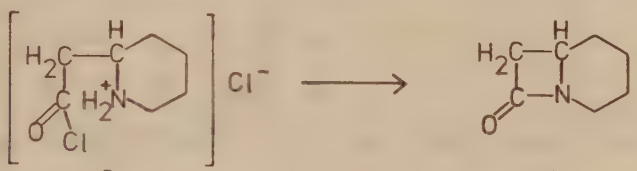
Während bei 1-Azabicyclo[4.2.0]octanon-(2) (8, R = H) die Reaktivität des Azetidinonringes lediglich durch die Kondensation mit dem Sechsring beeinflußt wird, können bei Phenylazabicyclo[4.2.0]octanonen-(2) (8, R = C_6H_5) Effekte des Phenylsubstituenten am Azetidinonring dazukommen. Die Umsetzung der beiden Verbindungen wird daher im folgenden getrennt beschrieben.

---

29) F. MOLL, Z. Naturforsch. 21 b, 297 (1966); Arch. Pharmaz. 301, 230 (1968)

Hydrogenolyse von 1-Azabicyclo[4.2.0]octanon-(2) mit Lithiumaluminiumhydrid

1-Azabicyclo[4.2.0]octanon-(2) wurde durch Cyclisieren von Piperidyl-(2)-essigsäurechloridhydrochlorid in Gegenwart von Triäthylamin dargestellt[29].



9 10

Das Dünnschichtchromatogramm zeigte, daß trotz Durchführung der Ringschlußreaktion in sehr verdünnter Lösung neben dem gewünschten 1-Azabicyclo[4.2.0]octanon-(2) (10) und der entsprechenden dimeren Verbindung zu einem wesentlichen Teil Polymere gebildet wurden. 1-Azabicyclo[4.2.0]octanon-(2) und die dimere Verbindung wurden vom Gesamtprodukt durch Extraktion mit Äther abgetrennt. Eine dünnschichtchromatographische Untersuchung zeigte, daß das Verhältnis der auf diese Weise isolierten Verbindungen ungefähr 85 : 15 betrug. Durch anschließende Destillation konnte 1-Azabicyclo[4.2.0]octanon-(2) rein als ölige Flüssigkeit erhalten werden.

Die Umsetzung von 1-Azabicyclo[4.2.0]octanon-(2) (10) mit Lithiumaluminiumhydrid erfolgte in Äther. Je Mol 10 wurde ein Mol Lithiumaluminiumhydrid eingesetzt, es wurde zwei Stunden unter Rückfluß erhitzt.

Das IR-Spektrum des Gesamtumsetzungsproduktes (Abb. 8) ließ keinerlei CO-Valenzschwingungen zwischen 1700 und 1800 cm^{-1} erkennen. Das Ausgangsprodukt 10, dessen IR-Spektrum (Abb. 7) CO-Valenzschwingungen bei 1756 cm^{-1} erkennen ließ, schien demnach vollständig reduziert worden zu sein.

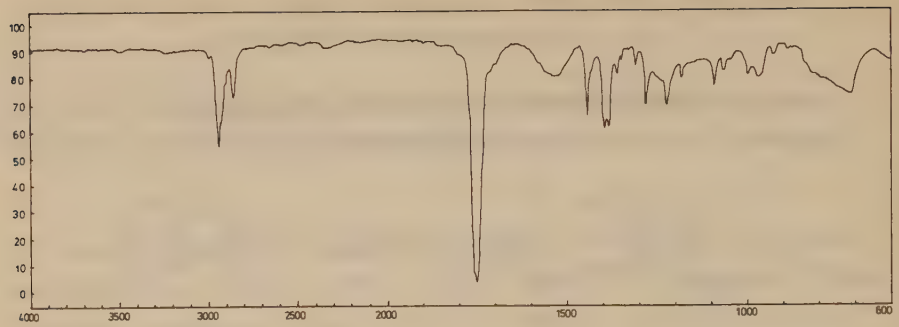


Abb. 7: IR-Spektrum von 1-Azabicyclo[4.2.0]octanon-(2) in CCl_4

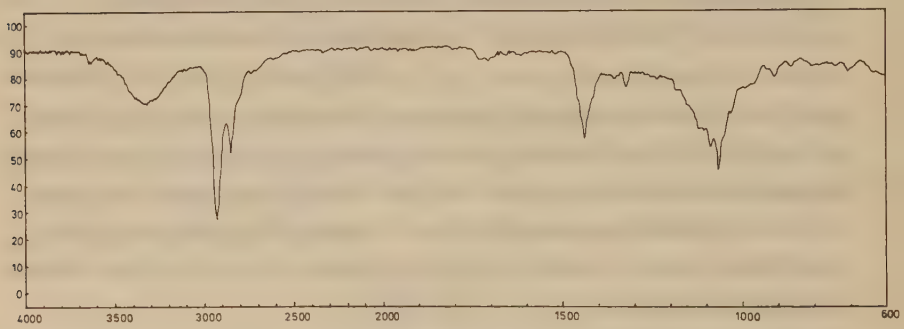


Abb. 8: IR-Spektrum des Gesamtumsetzungsproduktes in CCl_4

Im IR-Spektrum des Gesamtumsetzungsproduktes traten keine für einen Aldehyd charakteristischen Banden auf (CH-Valenzschwingungen bei 2700 cm^{-1} und CO-Valenzschwingungen bei 1720 cm^{-1}). Neu traten bei 3600 und 3300 cm^{-1} OH-Valenzschwingungen und bei 1050 cm^{-1} C-OH-Valenzschwingungen eines primären Alkohols auf.

Das Dünnschichtchromatogramm des Gesamtreduktionsproduktes (Abb. 9) zeigte das Vorliegen von vier Substanzen, von denen eine, Rf 0,2, zu ca. 90% vorlag. Führt man die Umsetzung bei 0° durch, so ist praktisch kein Auftreten von Reduktionsprodukten zu beobachten (Abb. 9, Bahn B). Wird die Reduktion bei 20° (2 Std.) durchgeführt (Abb. 9, Bahn C) sind neben dem

Ausgangsprodukt ca. 60% Umsetzungsprodukte zu erkennen. Die Umsetzung in siedendem Äther zeigt Bahn D.

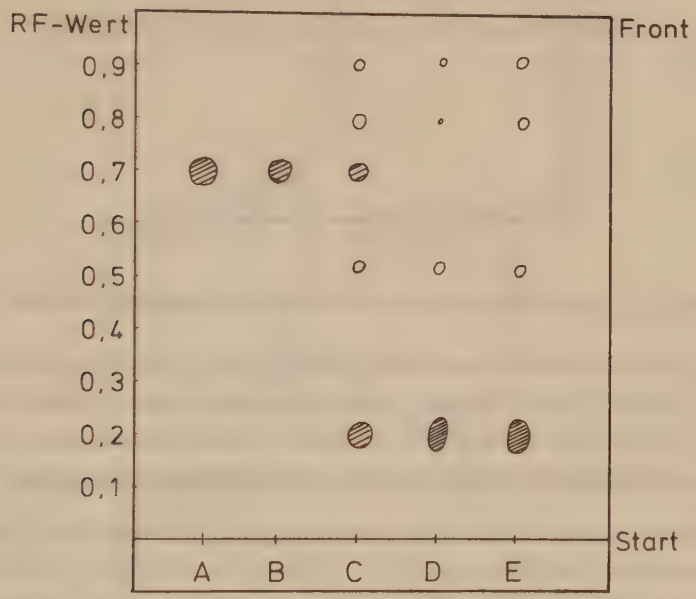


Abb. 9: Dünnschichtchromatogramm der Umsetzung von 1-Azabicyclo[4.2.0]octanon-(2) mit Lithiumaluminiumhydrid; Bahn A: Ausgangsprodukt; Bahn B, C, D vgl. Text; Bahn E: Gesamtumsetzungsprodukt.

Durch die gaschromatographische Untersuchung des Gesamtreduktionsproduktes (Abb. 10) konnten unter den gewählten Bedingungen eine Substanz mit einer Retentionszeit von t_R 1,2 Min. und eine weitere mit einer Retentionszeit t_R 4,5 Min. festgestellt werden.

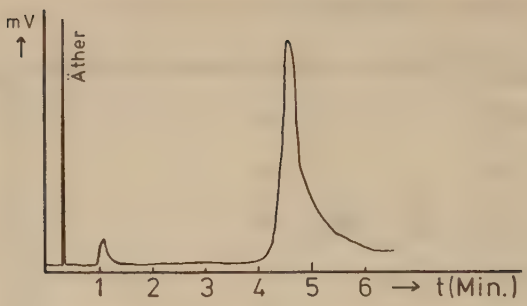


Abb. 10: Gaschromatogramm des Gesamtreduktionsproduktes

Eine Auftrennung des Reduktionsproduktes gelang durch Destillation bei 85 - 90° und 0,5 Torr. Fraktion 1, die Hauptmenge, ein farbloses, öliges Produkt, kristallisierte nach dem Abkühlen in weißen federartigen Kristallen. Fraktion 2 bestand aus wenigen, klaren, durchsichtigen Öltröpfchen.

Die gaschromatographische Untersuchung der Fraktionen ergab für Fraktion 1 sowie den Destillationsrückstand jeweils eine Substanz, die unter den angewandten Bedingungen die Retentionszeit t_R 2,8 Min. besaß. Fraktion 2 bestand nach dem Gaschromatogramm aus einem Gemisch dreier Substanzen: t_R 1,0 Min., t_R 1,5 Min., t_R 2,8 Min. Die im folgenden Abschnitt im einzelnen beschriebenen Untersuchungen ergaben, daß es sich bei der Substanz t_R 2,8 Min. um 2-(ß-Hydroxyäthyl)-piperidin (11) und bei der Substant t_R 1,0 Min. der Fraktion 2 um 1-Azabicyclo[4.2.0]octan (15) handelte.

2-(ß-Hydroxyäthyl)-piperidin

Der isolierte Alkohol stimmte in seiner Retentionszeit bei der gaschromatographischen Untersuchung von t_R 2,8 Min und seinem Infrarotspektrum mit authentischem 2-(ß-Hydroxyäthyl)-piperidin überein. Die Elementaranalysenwerte und das massenspektrometrisch ermittelte Molekulargewicht entsprachen der Summenformel $C_7H_{15}NO$. Das NMR-Spektrum (Abb. 11) zeigte bei τ = 6,5 ein Signal für das NH- und OH-Proton und bei τ = 6,35 ein Triplett für die CH_2-Protonen der Hydroxymethylgruppe. Signale für die α-Pro-

tonen des Piperidinringes traten bei τ = 7,2 auf; ein Multiplett bei τ = 8,5 war den β- und γ-Protonen des Piperidinringes sowie H_A und H_B zuzuordnen.

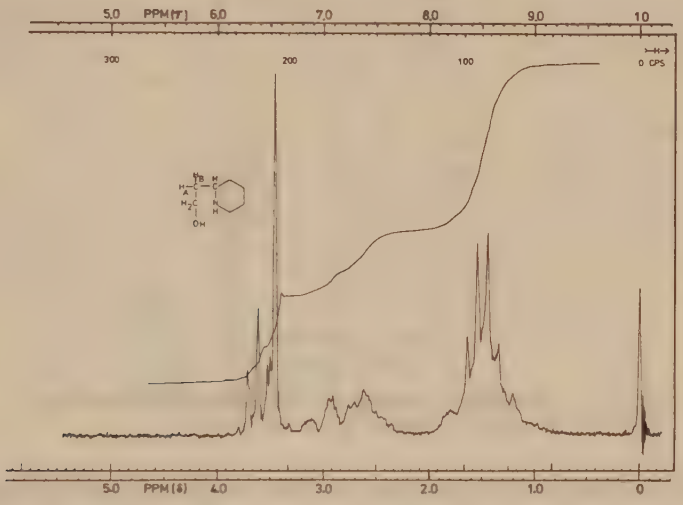


Abb. 11: NMR-Spektrum von 2-(β-Hydroxyäthyl)-piperidin in CCl_4

Der auffallende experimentelle Befund, daß 2-(β-Hydroxyäthyl)-piperidin als Reinsubstanz nicht wie das carbocyclische Analogon[30] flüssig vorliegt, sondern einen Schmelzpunkt von 37° aufweist, geht auf intermolekulare Wasserstoffbrückenbindungen zurück. Entsprechend den bei Conhydrin[31] durchgeführten Untersuchungen liegt in verdünnter Lösung eine intramolekulare H-Bindung vor, die im IR-Spektrum (Abb. 12) durch eine OH···N-Assoziationsbande bei 3300 cm^{-1} in Erscheinung tritt.

30) N. ZELLINSKI, Ber. dtsch. chem. Ges. 41, 2628 (1908)
31) F. MOLL und H. AUTERHOFF, Arch. Pharmaz. 295, 92 (1962)

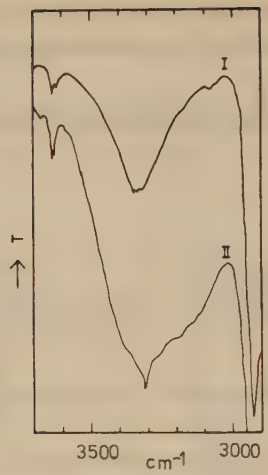
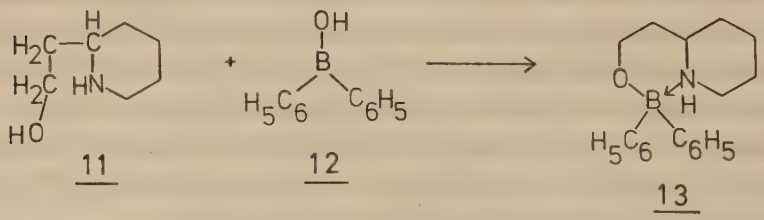


Abb. 12: IR-Spektrum von 2-(β-Hydroxyäthyl)-piperidin, 0,003 M (I) und 0,25 M (II) in CCl_4

Mit Phenylisocyanat ergab sich ein Phenylurethan vom Schmelzpunkt 235°. Bei der Umsetzung mit freier Diphenylborinsäure[32] ergab der Alkohol das Diphenylboroxazin 13.



Das kristalline Diphenylboroxazin schmolz bei 85°. Die Elementaranalyse und das Infrarotspektrum standen im Einklang mit der geforderten Struktur.

Das Massenspektrum (Abb. 13) zeigt neben dem Molekülpeak bei m/e 129 intensive Peaks von Fragmentionen bei m/e 128, 110, 98, 84 und 56. Das Molekülion bildet unter Abgabe eines Wasserstoffradikals das 2-Hydroxyäthyl-Δ^1-piperideiniumion m/e 128, das seinerseits unter Wasserabspaltung

32) H.J. ROTH und H. NOUR EL DIN, Arch. Pharmaz. 295, 688 (1962)

in das Azabicyclo[4.2.0]octen-(8)-ion m/e 110 übergehen kann (Schema S. 27, Weg A).

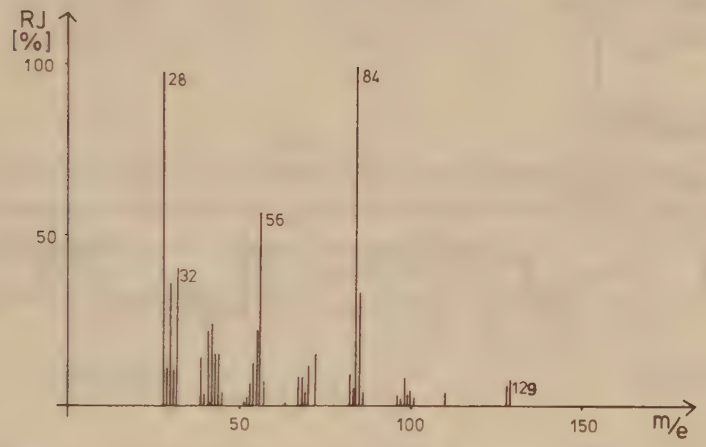
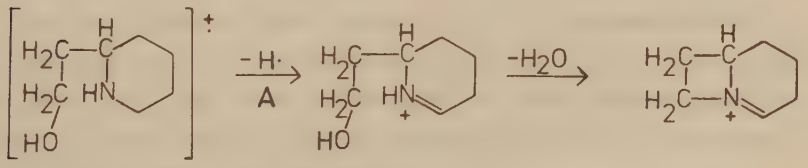
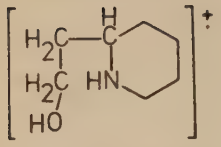


Abb. 13: Massenspektrum von 2-(β-Hydroxyäthyl)-piperidin (70 eV/220°)

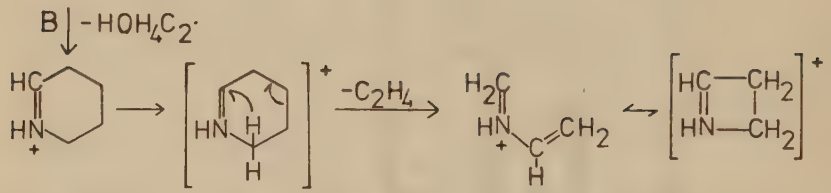
In einem zweiten Zerfallsweg (B) bildet das Molekülion unter radikalischer Abspaltung der Seitenkette das Δ^1-Piperideiniumion m/e 84. Dieses zerfällt in Äthylen und das Ion m/e 56, für das eine offenkettige und eine Azetin-Struktur möglich sind. Das Fragmention m/e 98 kann von einem doppelt-positiv geladenen Molekülion abgeleitet werden (Schema S. 28, Weg C).

Schema der bei der massenspektrometrischen Untersuchung von 2-(β-Hydroxyäthyl)-piperidin auftretenden Fragmentierungen:

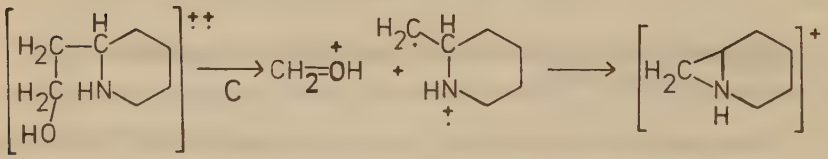




M^+, m/e 129



m/e 84 m/e 56

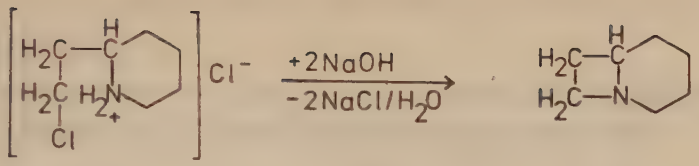


m/e 31 m/e 98

1-Azabicyclo[4.2.0]octan

Bei der Substanz t_R 1,0 Min. der Fraktion 2 bestand nach dem gas- und dünnschichtchromatographischen Verhalten Identität mit 1-Azabicyclo [4.2.0]octan (15), das aus 2-(β-Chloräthyl)-piperidinhydrochlorid (14) und verdünnter Natronlauge zum Vergleich dargestellt wurde[33].

33) E.R. LAVAGNINO, R.R. CHAUVETTE, W.N. CANNON und E.C. KORNFELD, J. Amer. chem. Soc. 82, 2609 (1960)



14 15

Die bisher nicht beschriebenen NMR- und Massenspektren dieser Verbindung werden nachfolgend zum späteren Vergleich mit der entsprechenden phenylsubstituierten Verbindung wiedergegeben.

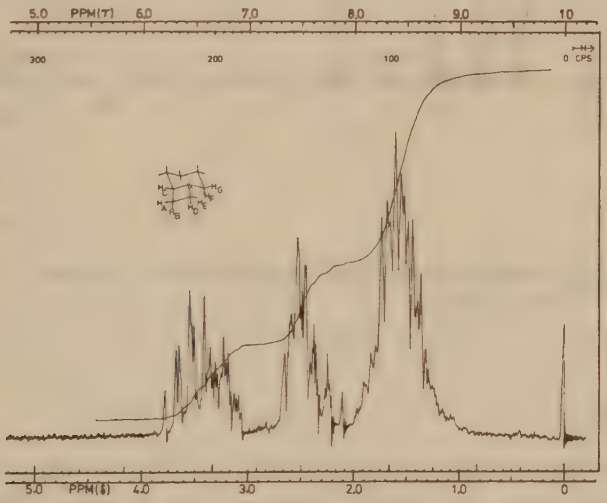


Abb. 14: NMR-Spektrum von 1-Azabicyclo[4.2.0]octan in CCl_4

Das NMR-Spektrum (Abb. 14) zeigt bei τ = 6,5 ein Multiplett für H_D, H_E und H_F; bei τ = 7,5 ein Multiplett für H_A, H_B und H_G und bei τ = 8,4 ein Multiplett für die β- und γ-Protonen des Piperidinringes sowie für H_C. Das trans zum einsamen Elektronenpaar stehende Proton H_C erscheint bei τ = 8,4, also bei höherem Feld.

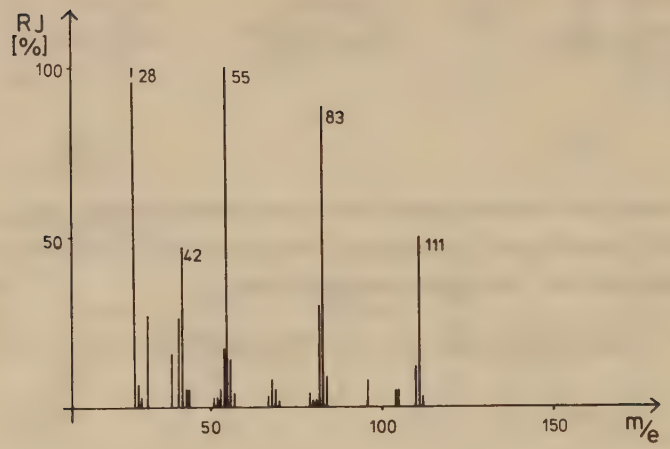
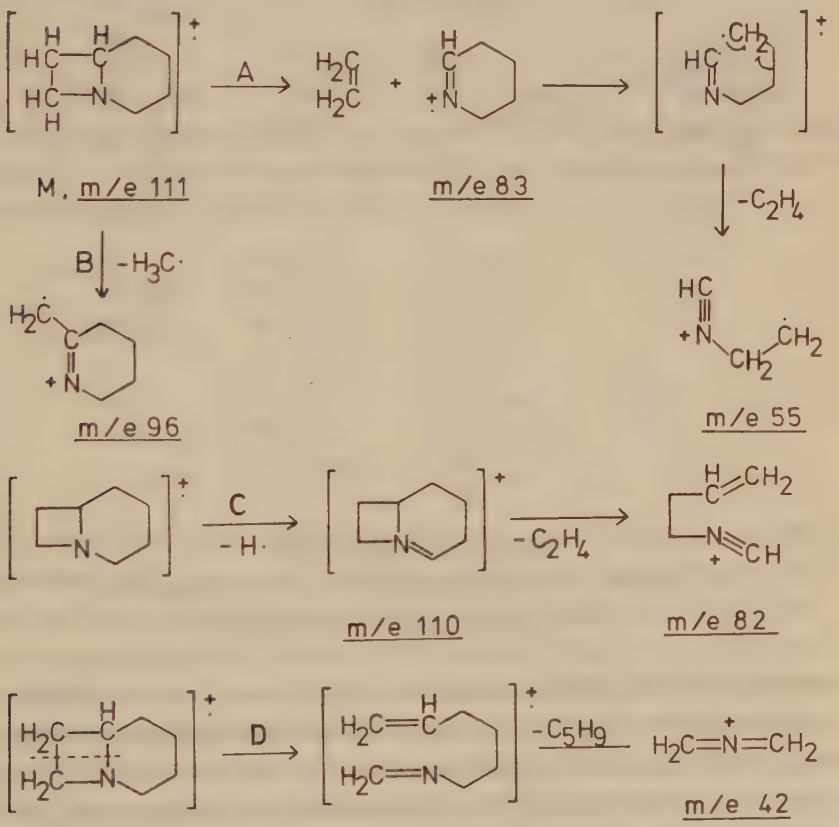


Abb. 15: Massenspektrum von 1-Azabicyclo[4.2.0]octan (70 eV/200°)

Das Massenspektrum von 1-Azabicyclo[4.2.0]octan (Abb. 15) zeigt neben dem Molekülion m/e 111 intensive Peaks von Fragmentionen bei m/e 110, 96, 83, 82, 55 und 42. Aus dem Molekülion bildet sich unter Abspaltung von Äthylen ein Δ^1-Piperideiniumion m/e 83, das unter weiterer Abgabe von Äthylen in ein Fragmention m/e 55 übergeht, für das eine Isonitriliumstruktur möglich ist (Schema S. 31, Weg A). Durch Öffnung des Azetidinringes zwischen N und C-2 entsteht nach Abspaltung eines Methylradikals das Fragmention m/e 96 (Schema S. 31, Weg B). Aus dem Molekülion kann weiterhin durch Abspaltung eines Wasserstoffradikals das 1-Azabicyclo[4.2.0]octen-(8)-Ion m/e 110 gebildet werden, das seinerseits unter Äthylenabgabe in das Fragmention m/e 82 zerfallen kann (Schema S. 31, Weg C). Auf einem grund-

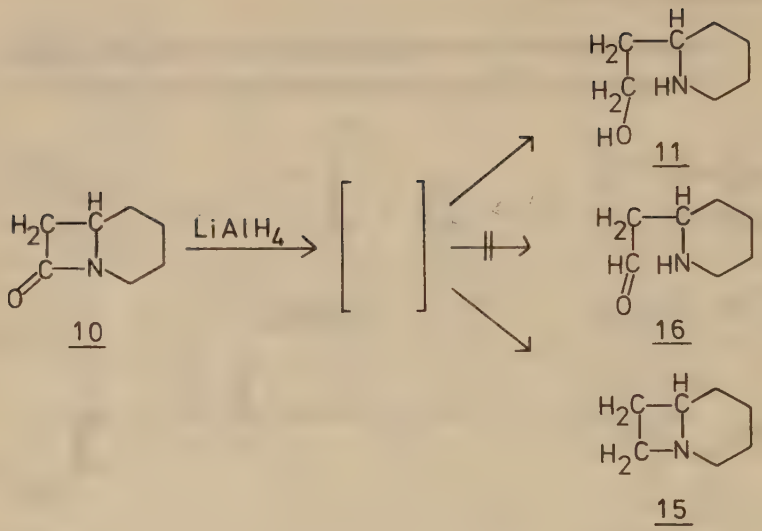
sätzlich anderen Weg (D) entsteht unter Öffnung des Azetidinringes das Fragmention m/e 42.

Schema der bei der massenspektrometrischen Untersuchung von 1-Azabicyclo[4.2.0]octan auftretenden Fragmentierungen:



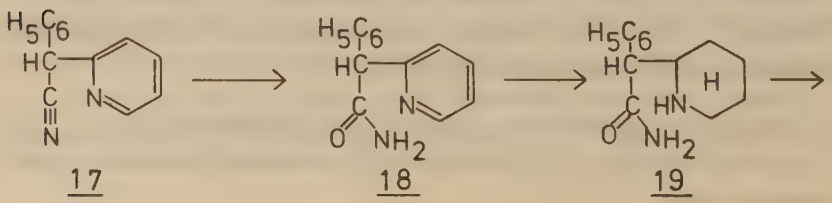
Andere Umsetzungsprodukte konnten aufgrund der geringen Mengen nicht charakterisiert werden. Die präparativ gaschromatographisch abgetrennte Fraktion 2, s.S. 94, war nach der Untersuchung mit dem schon als Hauptprodukt beschriebenen Alkohol 11 identisch.

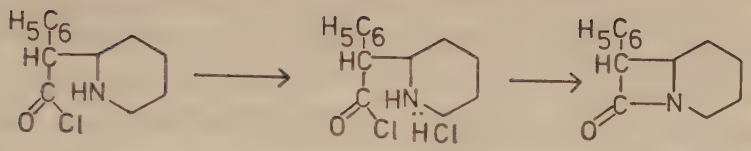
Eine Zusammenfassung der bei der Hydrogenolyse von 1-Azabicyclo[4.2.0]octanon-(2) erhaltenen Ergebnisse ergibt folgendes Bild:



Hydrogenolyse von 3-Phenyl-1-azabicyclo[4.2.0]octanon-(2) mit Lithiumaluminiumhydrid

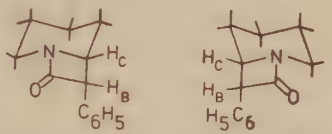
3-Phenyl-1-azabicyclo[4.2.0]octanon-(2) (22) wurde als Beispiel eines kondensierten und substituierten Azetidinons-(2) von α-Phenyl-α-pyridyl-(2)-acetonitril (17) ausgehend über α-Phenyl-α-pyridyl-(2)-acetamid (18), α-Phenyl-α-piperidyl-(2)-acetamid (19), Phenylpiperidyl-(2)-essigsäurehydrochlorid (20) und Phenylpiperidyl-(2)-essigsäurechlorid-hydrochlorid (21) als Zwischenstufen hergestellt.



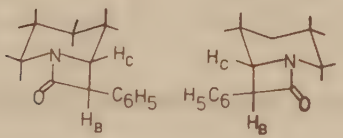


20 21 22

Von den beiden möglichen Diastereomerracematen wurde bei dem angewandten Verfahren praktisch ausschließlich das Diastereomerpaar I, im folgenden als cis-Isomer bezeichnet, erhalten:



I



II

Nach den bisher mit einfachen und kondensierten Azetidinonen-(2) durchgeführten Umsetzungen mit Lithiumaluminiumhydrid ließen sich für den Verlauf der Umsetzung dieses substituierten, kondensierten Azetidinons Voraussagen machen. Die Versuche an einem hochsubstituierten Azetidinon hatten gezeigt, daß die Ringspannung des β-Lactamringes durch zusätzliche Substituenten soweit steigen kann, daß bei der Umsetzung mit Lithiumaluminiumhydrid eine teilweise Fragmentierung des Moleküls auftritt. Bei der Hydrogenolyse des unsubstituierten kondensierten Azetidinons trat keinerlei nachweisbare Fragmentierung auf. Die Umsetzung verlief glatt zu dem erwarteten Aminoalkohol. Bei der Hydrogenolyse dieses kondensierten und substituierten Azetidinons unter den gleichen Bedingungen mußte sich zeigen, ob und inwieweit die Substitution für eine auftretende Fragmentierung verantwortlich war.

Die Umsetzung von 3-Phenyl-1-azabicyclo[4.2.0]octanon-(2) (22) wurde so durchgeführt, daß je Mol 22 1,5 Mol Lithiumaluminiumhydrid eingesetzt

wurden. Es wurde sechs Stunden unter Rückfluß erhitzt.

Das IR-Spektrum (Abb. 16) ließ erkennen, daß das Ausgangsprodukt fast vollständig reduziert worden war; neu traten bei 3300 und 3600 cm^{-1} OH-Valenzschwingungen und bei 1050 cm^{-1} OH-Deformationsschwingungen eines primären Alkohols auf. Auf einen Aldehyd deutende Absorptionen waren nicht vorhanden.

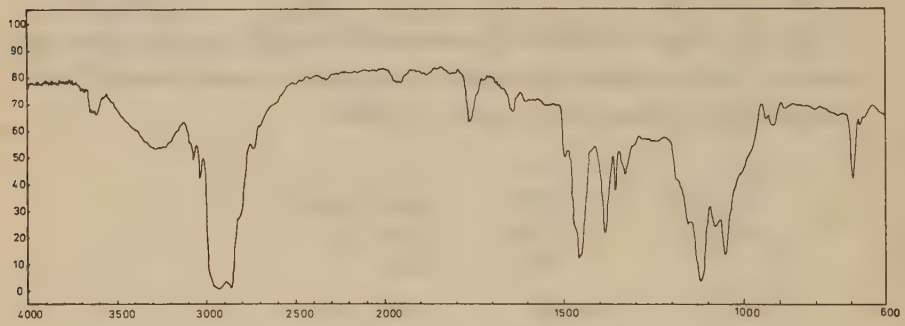


Abb. 16: IR-Spektrum des Gesamtumsetzungsproduktes in CCl_4

Das Gaschromatogramm (Abb. 17) zeigte, daß vier Substanzen mit den folgenden ungefähren prozentualen Anteilen im Gesamtumsetzungsprodukt enthalten waren: 25% Verbindung t_R 2,9 Min., 3% Verbindung t_R 7,2 Min., 10% Verbindung t_R 11,0 Min. und 60% Verbindung t_R 20,2 Min.

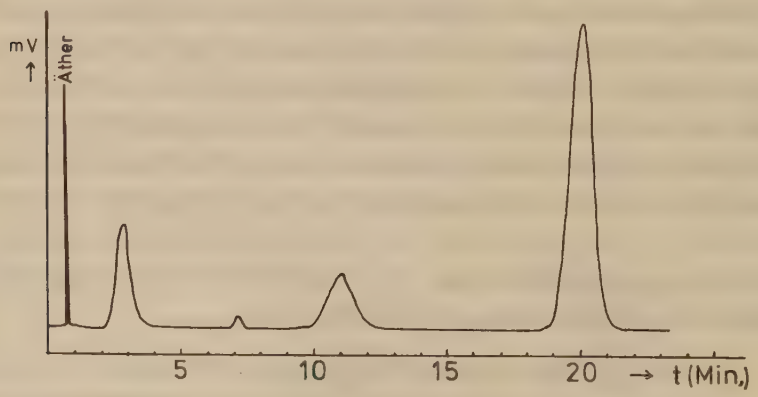


Abb. 17: Gaschromatogramm des Gesamtumsetzungsproduktes

Das Dünnschichtchromatogramm des Gesamtumsetzungsproduktes (Abb. 18) zeigte ebenfalls das Vorliegen von vier Substanzen. Eine Variation der Versuchsbedingungen brachte keine wesentliche qualitative Änderung in Bezug auf die dünnschichtchromatographisch nachweisbaren Hauptprodukte. Eine Durchführung der Umsetzung mit Lithiumaluminiumhydrid bei 0° (Abb. 18, Bahn B) bzw. bei 20° (Abb. 18, Bahn C) bzw. bei 35° (Abb. 18, Bahn D) zeigte, daß die Umsetzung praktisch erst bei Raumtemperatur in Gang kam und, daß selbst nach einstündigem Erhitzen unter Rückfluß noch Spuren des Ausgangsproduktes vorhanden waren.

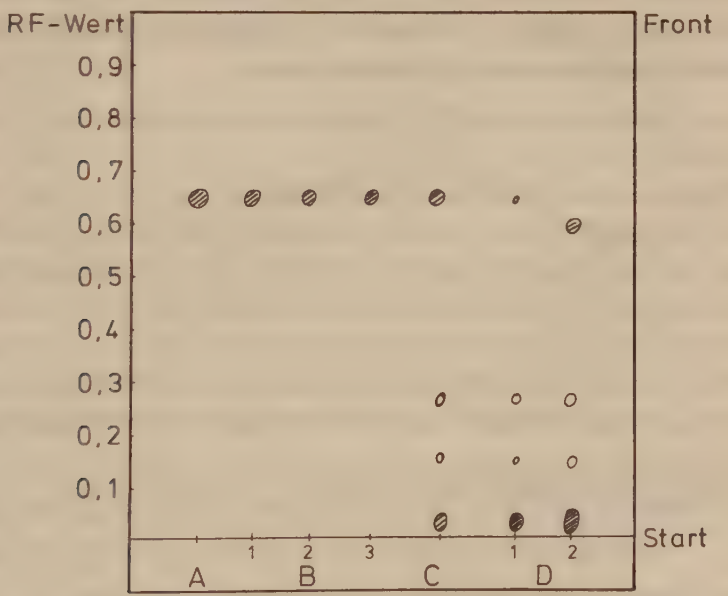


Abb. 18: Dünnschichtchromatogramm des Hydrogenolyseverlaufes; Bahn A: Ausgangsprodukt; Bahn B: Reaktionsprodukt (R) nach 1. 15 Min./0° 2. 30 Min./0° und 3. 1 Std./0°; Bahn C: R nach 1 Std./20°; Bahn D: R nach 1. 1 Std./35° 2. 6 Std./35°

Nach Trennung durch präparative Gaschromatographie konnten als Umsetzungsprodukte 2-Phenyl-2-piperidyl-(2)-äthanol-(1), 3-Phenyl-1-azabicyclo[4.2.0]octan und 2-Phenyläthanol-(1) und in Form eines Derivates

Δ^1-Piperidein nachgewiesen werden. Die Einzelheiten der Abtrennung und der Charakterisierung dieser Verbindungen werden in den folgenden Abschnitten beschrieben.

2-Phenyl-2-piperidyl-(2)-äthanol-(1)

Die in dem Umsetzungsprodukt zu 60% enthaltene Verbindung mit der Retentionszeit t_R 20,2 Min. wurde durch präparative Gaschromatographie rein abgetrennt.

Nach dem IR-Spektrum (Abb. 19) lag ein Alkohol vor, der die Struktur eines 2-Phenyl-2-piperidyl-(2)-äthanols-(1) (23) oder eines N-Hydroxymethyl-2-benzylpiperidins (24) besitzen konnte.

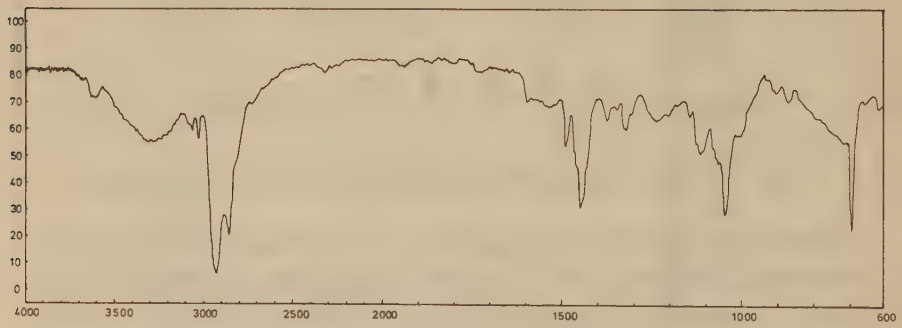
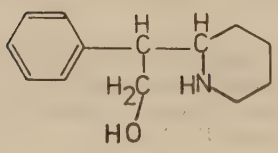
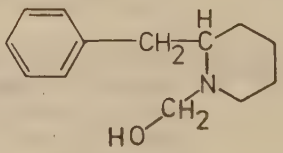


Abb. 19: IR-Spektrum der Verbindung t_R 20,2 Min. in CCl_4



23

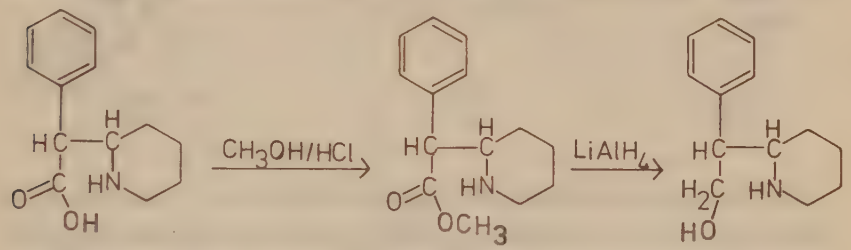


24

Gegen das Vorliegen von 24 sprach die bekannte Thermolabilität von N-Hydroxymethylaminen. Mit Sicherheit konnte diese Verbindung durch

Anwendung der Chromotropsäurereaktion[34] nach saurer Hydrolyse ausgeschlossen werden. Eine mit Chromotropsäure nachweisbare Formaldehydabspaltung, wie sie von N-Hydroxymethylaminen bekannt ist[35], fand bei der isolierten Verbindung nicht statt.

Zum Beweis der demnach wahrscheinlichen Struktur 23 für das Umsetzungsprodukt t_R 20,2 Min. wurde 23 auf einem unabhängigem Weg dargestellt:



25 26 23

2-Phenyl-2-piperidyl-(2)-essigsäure (25) als Diastereomergemisch aus α-Phenyl-α-piperidyl-(2)-acetamid gewonnen, wurde mit Methanol und Chlorwasserstoff zu dem Methylester 26 umgesetzt und dieser mit Lithiumaluminiumhydrid zu 2-Phenyl-2-piperidyl-(2)-äthanol-(1) (23), Alkohol S, reduziert. Als ein reines Diastereomer des Esters 26 als Hydrochlorid in Form von Ritalin® zur Verfügung stand+), wurde auch dieses zu 2-Phenyl-2-piperidyl-(2)-äthanol-(1) (23), Alkohol T, reduziert.

Die Alkohole S und T waren mit dem aus dem Gesamtumsetzungsprodukt präparativ gaschromatographisch abgetrennten "Reduktionsalkohol" (Alkohol R) dünnschicht- und gaschromatographisch identisch.

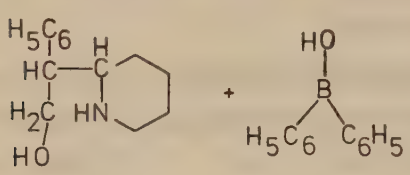
Das Phenylurethan der Alkohole besaß einen scharfen Schmelzpunkt von 165°. Das IR-Spektrum ließ die für ein Urethan charakteristische CO-Valenzschwingung bei 1700 cm^{-1} erkennen. Die gefundenen Elementaranalysenwerte stimmten mit der geforderten Struktur überein.

+) Reinsubstanz wurde freundlicherweise von der Fa. Ciba AG, Basel, zur Verfügung gestellt.

34) H. AUTERHOFF und V. LOHMANN, DAZ 97, 904 (1957)

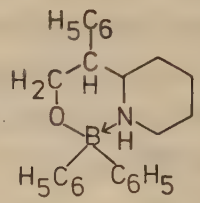
35) H. AUTERHOFF und F. MOLL, Arch. Pharmaz. 291, 555 (1958)

Mit Diphenylborinsäure 12 konnte der Alkohol 23 zu dem Triphenylboroxazin 27 umgesetzt werden.



23

12



27

Das ölig anfallende Triphenylboroxazin konnte durch Zusatz von siedendem n-Heptan zur Kristallisation gebracht werden; es schmolz bei 110°. IR-Spektrum und Elementaranalyse stimmten mit der geforderten Struktur überein.

Das NMR-Spektrum (Abb. 20) zeigte bei allen drei Alkoholen bei τ = 6,2 ein Signal für die Protonen H_A und H_B der C-Hydroxymethylgruppe. Bei τ = 7,3 liegen die Signale der α-Ringprotonen und von H_C, bei τ = 8,6 als

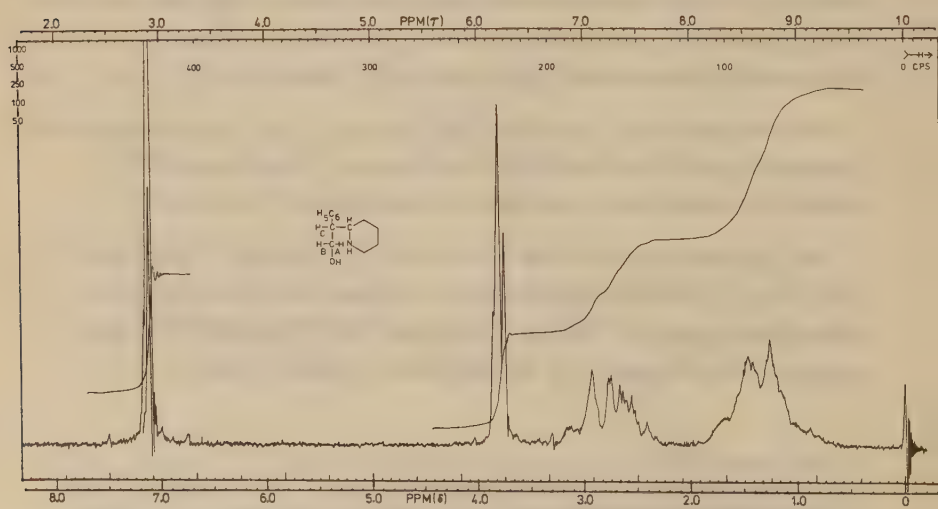


Abb. 20: NMR-Spektrum von 2-Phenyl-2-piperidyl-(2)-äthanol-(1)

breites Multiplett die der β- und γ-Protonen des Piperidinringes. Signale für die Protonen des Phenylrings sind bei τ = 2,9 zu erkennen. Durch Zusatz von Deuteriumoxid konnte die Lage des NH- und des OH-Protons bei τ = 6,2 ermittelt werden.

Aus dem Massenspektrum (Abb. 21) ergab sich das Molekulargewicht 205, wie es Struktur 23 entspricht.

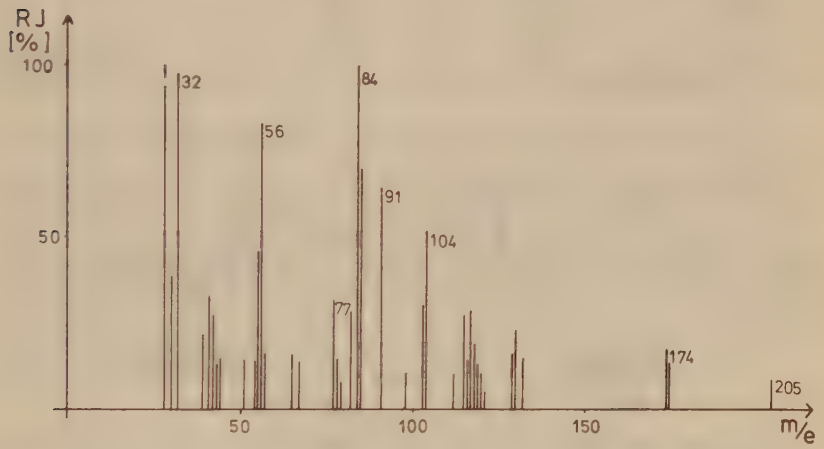
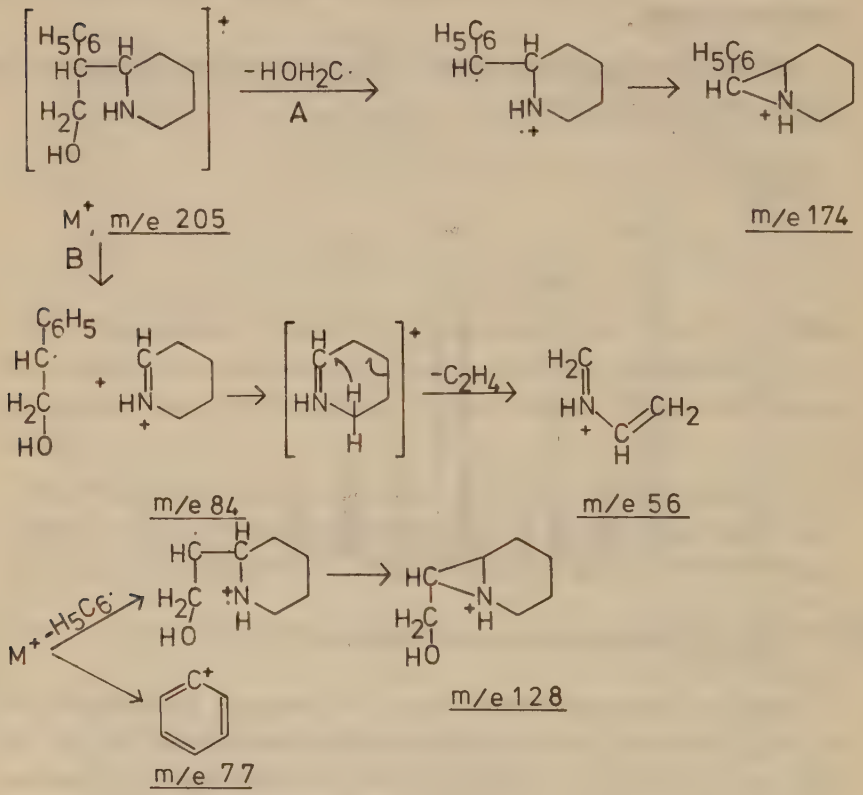


Abb. 21: Massenspektrum des Alkohols R

Neben dem Peak des Molekülions m/e 205 zeigt das Massenspektrum für die Fragmentierung dieses Alkohols charakteristische Peaks bei m/e 174, 128, 84, 77 und 56. Das Molekülion bildet unter radikalischer Abspaltung der CH_2OH-Gruppe das Fragmention m/e 174 (Schema S. 40, Weg A). Durch Abspaltung des Phenyläthanolradikals entsteht das Δ^1-Piperideiniumion m/e 84, das wiederum durch weitere Abspaltung von Äthylen in das Fragmention m/e 56 übergeht, für das auch eine Azetin-Struktur möglich ist (Schema S. 40, Weg B). Durch Abspaltung des Phenylradikals entsteht ein Fragmention m/e 128, ebenso ist auf diesem Weg (Schema S. 40, Weg C) die Entstehung eines Fragmentions m/e 77 möglich.

Schema der bei der massenspektrometrischen Untersuchung von 2-Phenyl-2-piperidyl-(2)-äthanol-(1) auftretenden Fragmentierungen:



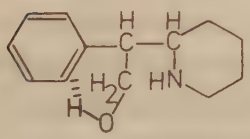
Nicht identisch ist bei den drei Alkoholen der Aggregatzustand: Die Alkohole R und S fielen ölig an, der aus dem reinen Diastereomer gewonnene Alkohol T war kristallin (Schmp. 88°).

Die IR-Spektren der drei Alkohole sind nur teilweise identisch (Tab. 1):

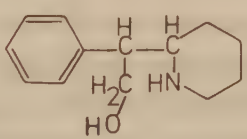
Tab. 1: IR-Spektren der Alkohole R, S und T

	Alkohol R	Alkohol S	Alkohol T
(OH)-Val. frei	3635	3635	----
(OH)-Val. geb.	3600	3603	----
	3250	3250	3250
(OH)-Def.	1375	1375	1352
	1325	1320	1330
	1120	1114	1126
(C-OH)-Val.	1045	1045	1045

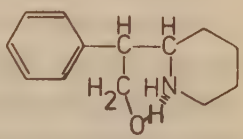
Bei allen drei Alkoholen läßt sich eine intramolekulare OH···N-Brückenbindung nachweisen (vgl. 23 c)[36], sie führt zu einer Bande bei 3250 cm^{-1} (Abb. 22 b zeigt sie am Beispiel des Alkohols T). Banden für die Valenzschwingungen der freien Hydroxylgruppe (vgl. 23 b) bei 3635 cm^{-1} sowie für Valenzschwingungen einer Hydroxylgruppe, die eine Wasserstoffbrücke zum Phenylrest ausbildet (vgl. 23 a) bei 3600 cm^{-1}, traten nur bei den Alkoholen R und S auf (Abb. 22 a zeigt Alkohol S als Beispiel).



23 a



23 b



23 c

36) F. MOLL und H. AUTERHOFF, Arch. Pharmaz. 295, 52 (1962)

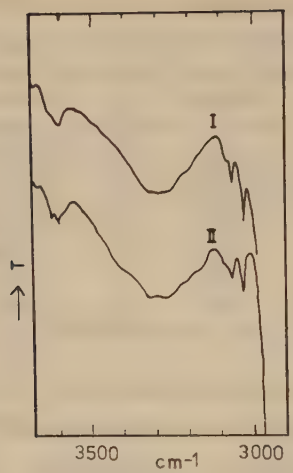


Abb. 22 a

Alkohol S, 0,003 M (I)
und 0,10 M (II)

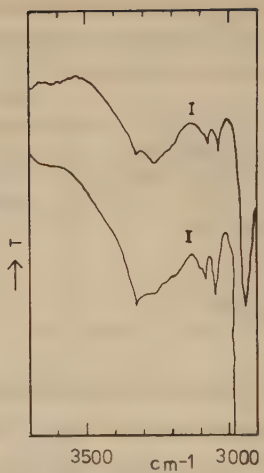
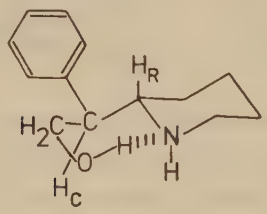


Abb. 22 b

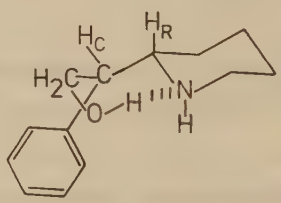
Alkohol T, 0,002 M (I)
und 0,10 M (II)

Abb. 22: IR-Spektren von 2-Phenyl-2-piperidyl-(2)-äthanolen-(1) in CCl_4

Die Unterschiede zwischen den drei Alkoholen R, S und T können demnach teilweise darauf zurückgeführt werden, daß die betreffenden Diastereomere bzw. Diastereomergemische einen unterschiedlichen Anteil an den miteinander konkurrierenden Formen 23 a, 23 b und 23 c enthalten.



A



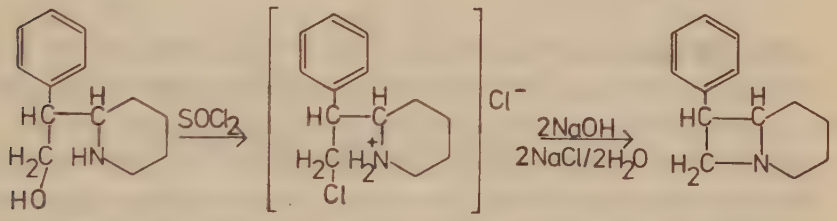
B

Ursache für diese Unterschiede kann, wie in den perspektivischen Formeln A und B angedeutet, die verschiedene Wechselwirkung zwischen H_R und H_C in den beiden Diastereomeren sein.

3-Phenyl-1-azabicyclo[4.2.0]octan

Die in dem Gesamtreduktionsprodukt enthaltene Verbindung mit der Retentionszeit t_R 7,2 Min. wurde durch dünnschicht- und gaschromatographischen Vergleich mit einem in unabhängiger Synthese gewonnenen Präparat als 3-Phenyl-1-azabicyclo[4.2.0]octan (29) identifiziert.

Die direkte Synthese der bisher unbekannten Verbindung 29 erfolgte in fast theoretischer Ausbeute von 2-Phenyl-2-piperidyl-(2)-äthanol-(1) (23) ausgehend über 2-Phenyl-2-piperidyl-(2)-1-chloräthanhydrochlorid (28) mit anschließendem Ringschluß dieses Alkylchloridhydrochlorides in verdünnter Natronlauge:



23 28 29

Die Verbindung 29 wurde nach Mikrodestillation als dünnschicht- und gaschromatographisch einheitliches Öl mit dem Brechungsindex von n_D^{20} 1,5472 erhalten. Der Schmelzpunkt betrug -2°; das osmometrisch sowie massenspektrometrisch ermittelte Molekulargewicht und die Elementaranalysenwerte stimmten mit der geforderten Struktur überein. Das Oxalat der Verbindung besaß einen Schmelzpunkt von 84°, das Methojodid war sehr hygroskopisch. Das IR-Spektrum (Abb. 24) stimmte mit der geforderten Struktur überein, insbesondere wies es Banden in den für die aromatischen, die Vierring- und die Sechsring-CH-Bindungen von 29 zu fordernden Frequenzbereichen auf.

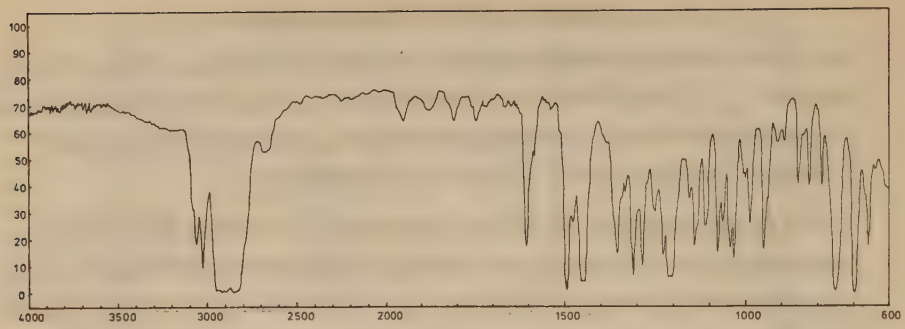


Abb. 24: IR-Spektrum von 3-Phenyl-1-azabicyclo[4.2.0]octan (unverdünnt)

Das NMR-Spektrum (Abb. 25) zeigt bei τ = 2,7 ein Multiplett für die aromatischen Protonen, bei τ = 6,1 Resonanzsignale des Protons H_B, bei τ = 6,9 Signale für die Protonen H_D, H_E und H_F. Abweichend von dem NMR-Spektrum des unsubstituierten 1-Azabicyclo[4.2.0]octans wird H_C durch den Phenylsubstituenten nach tieferem Feld verschoben; Signale für H_C und H_G liegen bei τ = 7,45. Bei τ = 8,45 ist ein Multiplett für die β- und γ-Protonen des Piperidinringes zu erkennen.

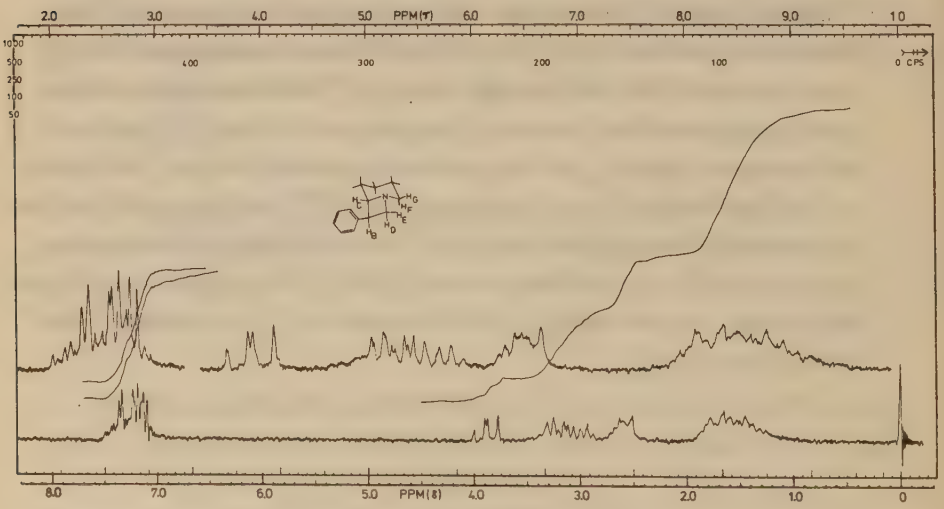


Abb. 25: NMR-Spektrum von 3-Phenyl-1-azabicyclo[4.2.0]octan

Das Massenspektrum von 3-Phenyl-1-azabicyclo[4.2.0]octan (Abb. 26) zeigt als Ausdruck der ausgeprägten Ringspannung im kondensierten Azetidinring neben dem Peak für das Molekülion m/e 187 intensive Peaks bei m/e 104, 83, 77 und 55.

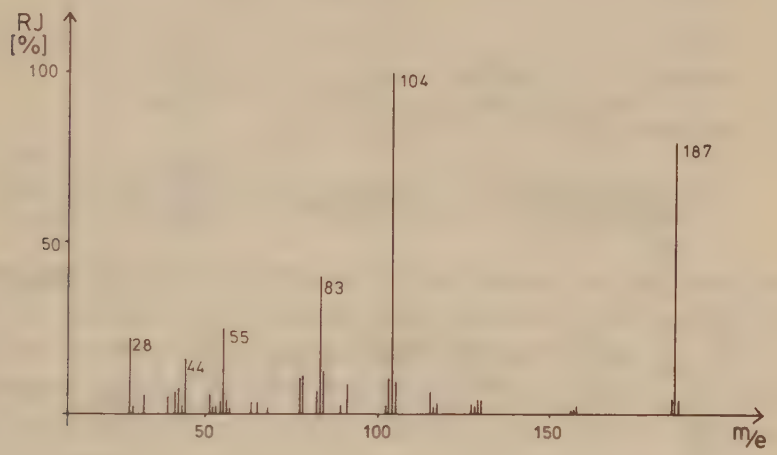
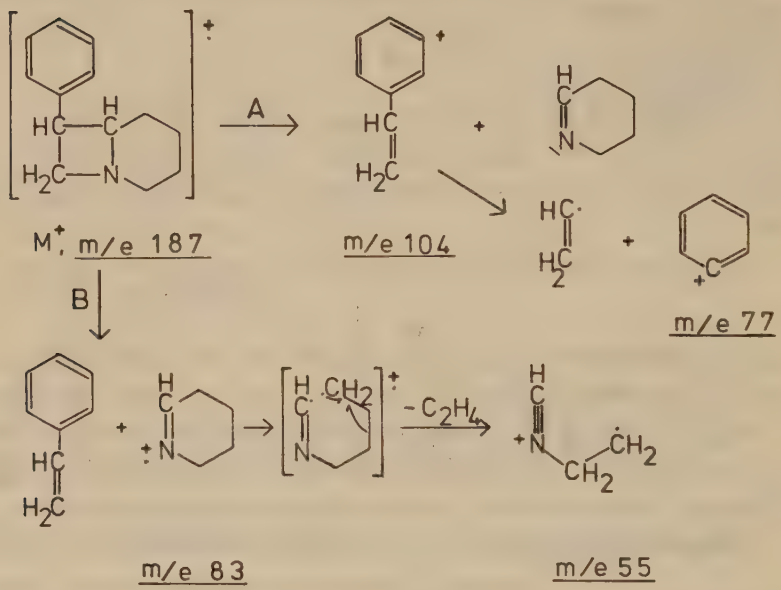


Abb. 26: Massenspektrum von 3-Phenyl-1-azabicyclo[4.2.0]octan (70 eV/200°)

Durch Spaltung des Molekülions (Schema S. 46, Weg A) ist die Bildung des Fragmentions m/e 104 möglich, das seinerseits unter Abspaltung eines Äthylenradikals in das Fragmention m/e 77 zerfällt. Durch die gleiche Spaltung ist die Entstehung des Δ^1-Piperideiniumions m/e 83 möglich (Schema S. 46, Weg B), das unter weiterer Abgabe von Äthylen in das offenkettige Fragmention m/e 55 übergehen kann, für das eine Isonitriliumstruktur möglich ist.

Schema der bei der massenspektrometrischen Untersuchung von 3-Phenyl-1-azabicyclo[4.2.0]octan auftretenden Fragmentierungen:



Nach längerem Stehenlassen des 3-Phenyl-1-azabicyclo[4.2.0]octans unter Luftabschluß trat eine Trübung des Öles auf. Da kondensierte Azetidine zur Polymerisation neigen können, wurde versucht, durch Zusatz von Bortrifluorid und laufende Kontrolle des Molekulargewichtes die Bildung der Polymere zu verfolgen:

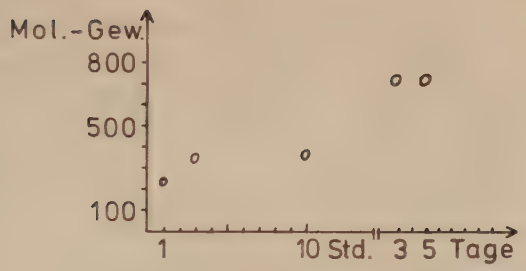


Abb. 27: Polymerisationsverhalten von 3-Phenyl-1-azabicyclo[4.2.0]octan unter Zusatz von Bortrifluorid

Die zu Beginn milchigweiße, schmierige Substanz, die sofort nach Zugabe des Bortrifluoridätherates keinen Amingeruch mehr zeigte, verfestigte sich nach zwei Stunden zu einer weißgrauen amorphen Masse. Nach drei Tagen blieb das Molekulargewicht mit dem erreichten Wert von 747 konstant. Die Polymerisation schien also über das Dimere bis zu einer Verbindung mit dem vierfachen Molekulargewicht zu laufen.

Fragmentierungsprodukte

Die im Gesamtumsetzungsprodukt zu 25% enthaltene Verbindung mit der Retentionszeit t_R 2,9 Min. wurde gaschromatographisch isoliert. Ein IR-Spektrum (Abb. 28) wies Banden auf, die für das Vorliegen eines primären Alkohols der allgemeinen Struktur $C_6H_5(CH_2)_n\text{-}CH_2OH$ (n = 1 oder 2) sprachen:

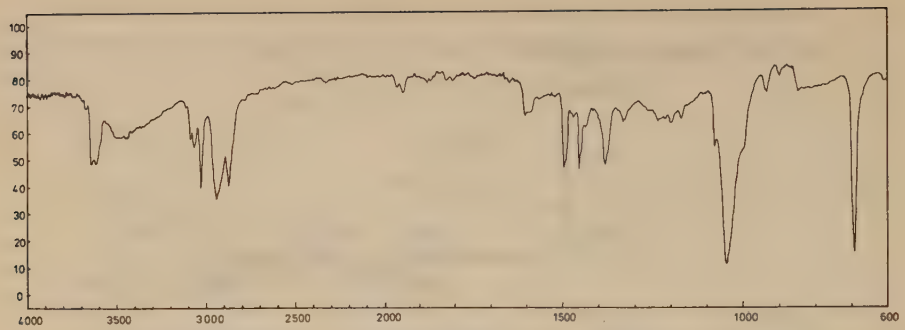
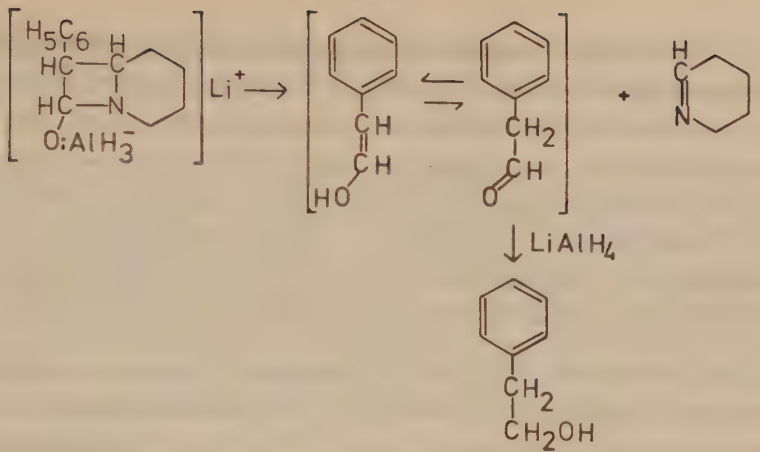


Abb. 28: IR-Spektrum der Verbindung t_R 2, 9 Min. in CCl_4

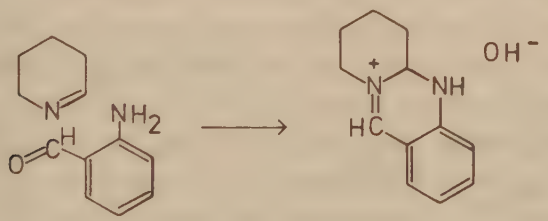
Auffällig war vor allem die Bande bei 3610 cm^{-1}. Diese Bande ist charakteristisch für eine primäres Hydroxyl, bei dem eine Wasserstoffbrückenbindung zu einem Aromaten vorliegt. Die Verbindung wurde daher mit 2-Phenyläthanol-(1) und dem von der Bildung her ebenfalls möglichen 1-Phenyläthanol-(1) verglichen. Während das IR-Spektrum des aus dem Umsetzungsprodukt gewonnenen Alkohols mit dem des 2-Phenyläthanols-(1) identisch war, bestanden gegenüber dem IR-Spektrum des 1-Phenyläthanols-(1) Unterschiede in Bezug auf die Banden bei 900, 1000, und 1250 cm^{-1}.

Bei einer gaschromatographischen Untersuchung war dem infrarotspektroskopischen Befund entsprechend die Retentionszeit des aus dem Umsetzungsprodukt isolierten Alkohols mit der von 2-Phenyläthanol-(1) identisch und mit der von 1-Phenyläthanol-(1) nicht identisch. Die NMR-Spektren der Verbindung t_R 2, 9 Min. und von 2-Phenyläthanol-(1) stimmten überein.

Die Bildung von 2-Phenyläthanol-(1) kann so erklärt werden, daß bei der Umsetzung mit Lithiumaluminiumhydrid eine Spaltung unter Bildung folgender Bruchstücke auftrat (Schema S. 49):



Bei dieser Spaltung, die eine Lösung der C-N-Bindung mit einer Lösung der C-3 - C-4-Bindung verbindet, war als zweites Bruckstück Δ^1-Piperidein zu erwarten. Tatsächlich gelang es, das Δ^1-Piperidein nach SCHÖPF[37] durch Kondensation mit o-Aminobenzaldehyd zu 2,3-Tetramethylen-1,2-dihydro-chinazoliniumhydroxid (30) als dessen Pikrat in geringer Menge zu isolieren. Der gefundene Schmelzpunkt von 174° entsprach dem in der Literatur angegebenen.



30

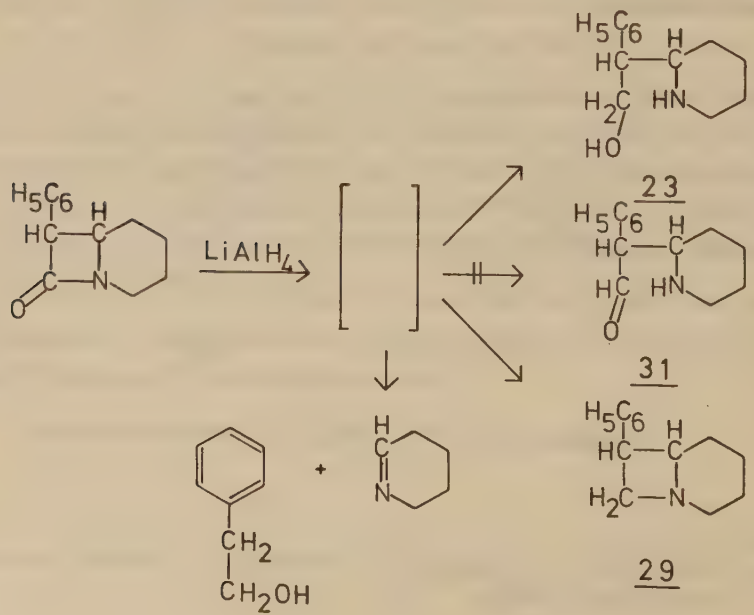
Umsetzung von Δ^1-Piperidein mit o-Aminobenzaldehyd

37) CH. SCHÖPF, A. KOMZAK, F. BRAUN und E. JACOBI, Liebigs Ann. Chem. 559, 5 (1948)

Die vierte in dem Gesamtumsetzungsprodukt und zwar zu 10% enthaltene Verbindung mit der Retentionszeit t_R 11,0 Min. schien nach der infrarotspektroskopischen Untersuchung dem 2-Benzylpiperidin ähnlich. Sie wurde mit authentischem 2-Benzylpiperidin, das durch Hydrieren von 2-Benzylpyridin erhalten werden konnte, gaschromatographisch verglichen. Da die Retentionszeiten unterschiedlich waren, konnte 2-Benzylpiperidin als Umsetzungsprodukt ausgeschlossen werden. Für weitere Untersuchungen reichten die von dieser vierten Verbindung angefallenen Mengen nicht aus.

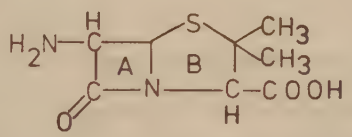
Setzt man den Alkohol 2-Phenyl-2-piperidyl-(2)-äthanol-(1) (23) unter den gleichen Bedingungen der Einwirkung von Lithiumaluminiumhydrid aus, so entstehen weder 2-Phenyläthanol-(1) noch Δ^1-Piperidein. Die Bildung von 2-Phenyläthanol-(1) dürfte demnach auf eine durch die Ringspannung des Vierrings verursachte primäre Fragmentierung und nicht auf eine sekundäre Fragmentierung des 2-Phenyl-2-piperidyl-(2)-äthanols-(1) zurückzuführen sein.

Eine Zusammenfassung der bei der Umsetzung von 3-Phenyl-1-azabicyclo[4.2.0]octanon-(2) mit Lithiumaluminiumhydrid erhaltenen Ergebnisse ergibt das folgende Schema:



Hydrogenolyse von 6-Aminopenicillansäure+) (6-Amino-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptanon) mit Lithiumaluminiumhydrid

6-Aminopenicillansäure, 1959 von BATCHELOR[38] erstmals in reiner Form erhalten, wird heute, KAUFMANN und BAUER[39] folgend in großem Maßstab enzymatisch gewonnen. Sie stellt die Schlüsselsubstanz für eine große Zahl semisynthetischer Penicilline dar. Untersuchungen an der 6-Aminopenicillansäure erlauben Aussagen über die Reaktivität des Ringgerüstes selbst, unbeeinflußt von der Acyl-Seitenkette. Das Ringgerüst der 6-Aminopenicillansäure enthält einen Azetidinonring (A), der mit einem Thiazolidinring (B) kondensiert ist:



Bei der Umsetzung von 6-Aminopenicillansäure selbst mit Lithiumaluminiumhydrid sind, wie Vorversuche ergaben, sehr intensive Reaktionsbedingungen zur Einleitung der Reaktion nötig. Dies kann unter anderem auf die Schwerlöslichkeit der freien Säure in Äther und anderen geeigneten organischen Lösungsmitteln zurückzuführen sein. Bei extremen Reaktionsbedingungen kann es aber, wie von ELIEL[14] an monocyclischen Thiazolidinderivaten nachgewiesen wurde, zu einer Ringöffnung und Entschwefelung des Thiazolidinringes kommen. Bei den Versuchen mit freier 6-Aminopenicillansäure ergab sich diesen Erwartungen entsprechend ein Reduktionsprodukt, das mindestens sieben dünnschichtchromatographisch nachweisbare Komponenten, von denen eine schwefelfrei war, enthielt.

+) Reinsubstanz wurde freundlicherweise von der Fa. Bayer, Leverkusen, zur Verfügung gestellt.

38) F.R. BATCHELOR, F.P. DOYLE, J.H.C. NAYLER und G.N. ROLISON, Nature (London) 183, 257 (1959)

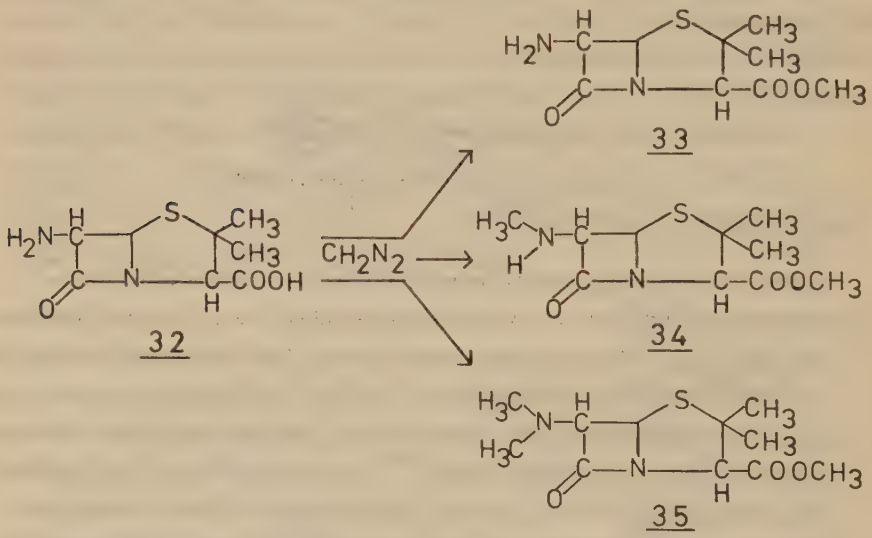
39) K. KAUFMANN und K. BAUER, Naturwissenschaften 47, 474 (1960)

Die eigentlichen Umsetzungsversuche wurden daher mit dem Methylester der 6-Aminopenicillansäure durchgeführt.

Methylierung von 6-Aminopenicillansäure

Der Methylester der nicht acylierten 6-Aminopenicillansäure war zu Beginn dieser Arbeit unbekannt. Als Darstellungsmethode kam analog den bekannten Methylestern von Acyl-Derivaten die Veresterung mit Diazomethan in Frage.

Bei der Umsetzung von 6-Aminopenicillansäure mit Diazomethan entstanden alle drei theoretisch möglichen Methylierungsprodukte:



6-Aminopenicillansäuremethylester (33), 6-N-Methylaminopenicillansäuremethylester (34) und 6-N, N-Dimethylaminopenicillansäuremethylester (35) entstanden in einem Verhätnis von annähernd 6 : 2 : 1.

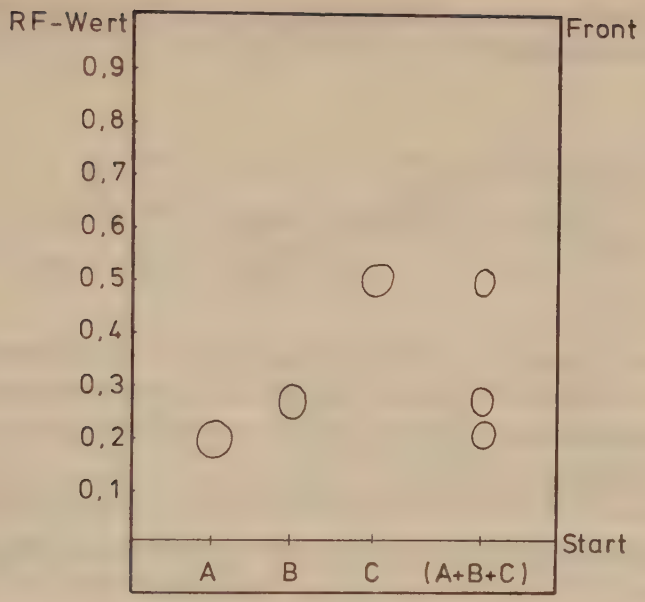


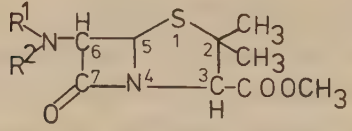
Abb. 29: Dünnschichtchromatogramm von 6-Aminopenicillansäuremethylester (A), 6-N-Methylaminopenicillansäuremethylester (B) und 6-N, N-Dimethylaminopenicillansäuremethylester (C)

Während diese Untersuchungen durchgeführt wurden, wurde eine Arbeit von DÜRCKHEIMER und SCHORR[40] veröffentlicht, in der eine Trennung und einzelne Eigenschaften der Ester beschrieben wurden. Im folgenden werden daher nur unterschiedliche oder unbekannte Befunde ausführlicher beschrieben.

Von DÜRCKHEIMER und SCHORR werden die reinen Ester als viskose, nicht destillierbare Flüssigkeiten bezeichnet, die sich bei längerem Stehen unter Aufspaltung des β-Lactamringes zersetzen. Gefunden wurde jedoch, daß der reine 6-Aminopenicillansäuremethylester gelblichweiße, federartige Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 58 - 59° bildete, die sich bei der Aufbewahrung

40) W. DÜRCKHEIMER und M. SCHORR, Liebigs Ann. Chem. 702, 163 (1967)

unter Luftabschluß bei Raumtemperatur nicht zersetzten. Die Ester 34 und 35 kristallisierten nicht.



33, $R^1 = R^2 = H$

34, $R^1 = H, R^2 = CH_3$

35, $R^1 = R^2 = CH_3$

Das NMR-Spektrum des 6-Aminopenicillansäuremethylesters (33) (Abb. 30) zeigt ebenso wie das der Monomethylaminoverbindung (34) (Abb. 31) und der Dimethylaminoverbindung (35) (Abb. 32) das Signal von H-3 im Thiazolidinring bei τ = 5, 65.

Die chemische Verschiebung des Dupletts von H-5 im Azetidinonring ist bei den drei Verbindungen ähnlich: τ = 4, 55 (J = 4, 3 Hz) bei der Monomethylverbindung (33); τ = 4, 58 (J = 4, 0 Hz) bei der Dimethylverbindung (34) und τ = 4, 72 (J = 3, 8 Hz) bei Verbindung 35. Der Einfluß der N-Methylierung zeigt sich in den Unterschieden der chemischen Verschiebung von H-6 im Azetidinonring: τ = 5, 45 (J = 4, 3 Hz) bei der Monomethylverbindung (33); τ = 5, 7 (J = 4, 0 Hz) bei der Dimethylverbindung (34); τ = 6, 3 (J = 3, 8 Hz) bei Verbindung 35.

Die geminalen Methylgruppen an C-2 geben Signale bei τ = 8, 38 und τ = 8, 53, die Methylprotonen der Estergruppe ein Signal bei τ = 6, 25.

Eine einfache Unterscheidung der drei Ester ergibt sich aus den Signalen für die Protonen von N-H bzw. $N-CH_3$:

6-Aminopenicillansäuremethylester (33) zeigt bei τ = 8, 2 ein Signal für zwei NH-Protonen und kein Signal für $N-CH_3$: 6-N-Methylaminopenicillansäuremethylester (34) zeigt bei τ = 8, 25 ein Signal für ein NH-Proton und bei τ = 7, 51 ein Signal für die drei N-Methylprotonen.

6-N, N-Dimethylaminopenicillansäuremethylester (35) zeigt kein Signal für NH-Protonen und bei τ = 7, 7 ein Signal für zwei N-Methylgruppen.

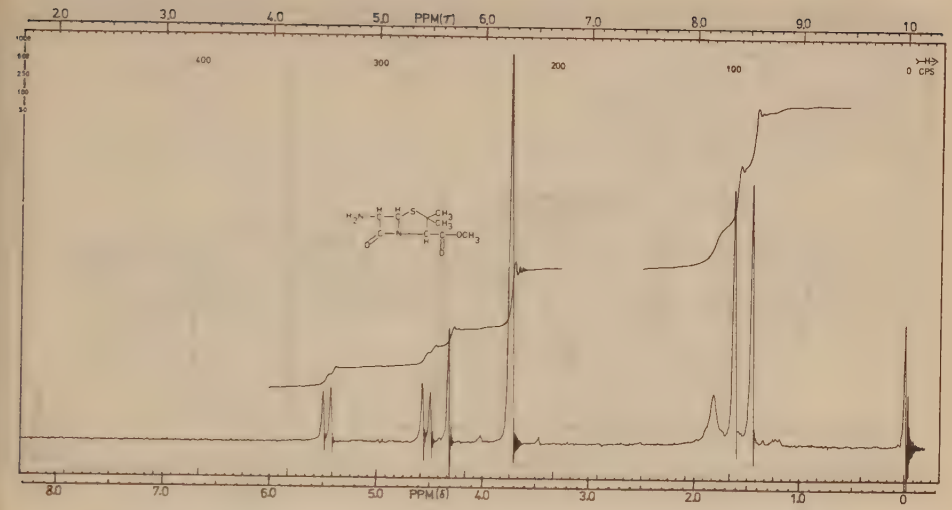


Abb. 30: NMR-Spektrum von 6-Aminopenicillansäuremethylester in CCl_4

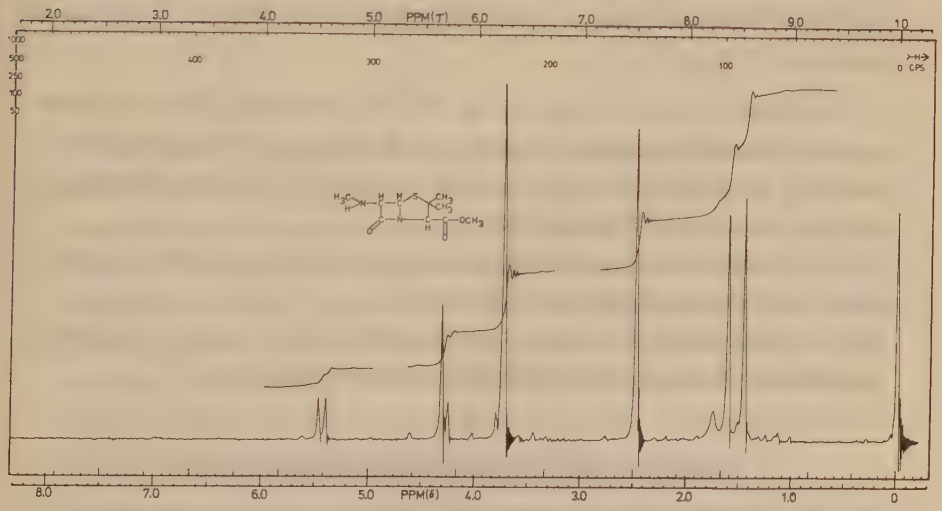


Abb. 31: NMR-Spektrum von 6-N-Methylaminopenicillansäuremethylester in CCl_4

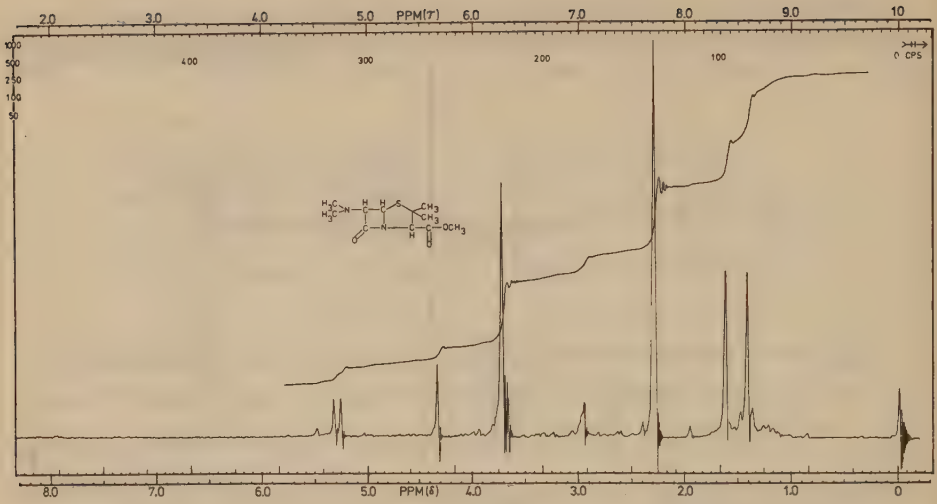


Abb. 32: NMR-Spektrum von 6-N, N-Dimethylaminopenicillansäuremethylester in CCl_4

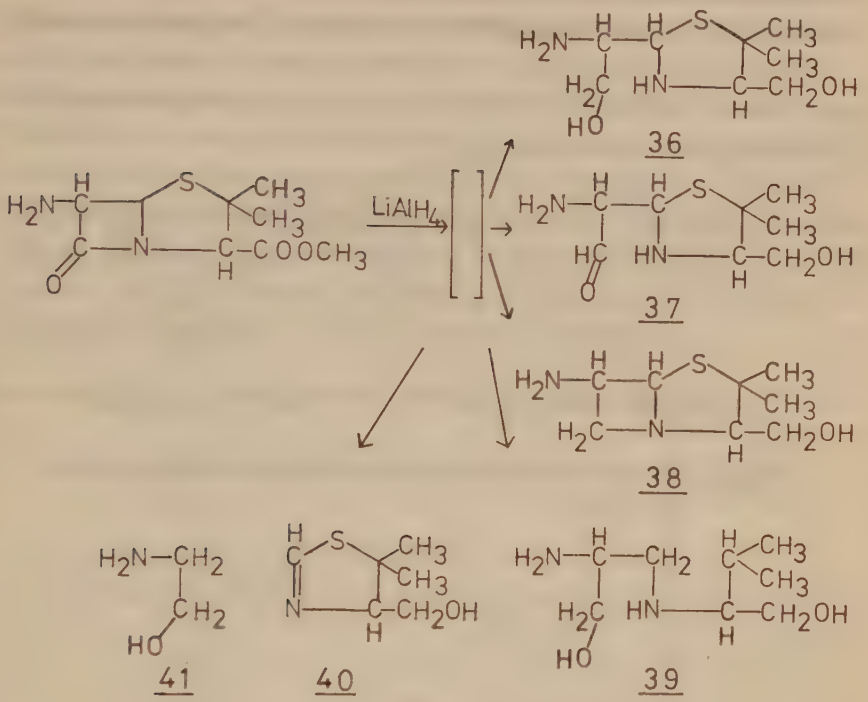
Die IR-Spektren aller drei Methylverbindungen zeigen die Banden der CO-Valenzschwingungen des Azetidinonringes bei 1790 cm^{-1} und die des Esters bei 1758 cm^{-1}.

Eine einfache Unterscheidung der drei Verbindungen ist im Gebiet der NH-Valenzschwingungen möglich: Der 6-Aminopenicillansäuremethylester (33) zeigt asymmetrische und symmetrische NH-Valenzschwingungen der NH_2-Gruppe bei 3410 und 3340 cm^{-1}.
Der 6-N-Methylaminopenicillansäuremethylester (34) zeigt eine Einzelbande für die NH-Valenzschwingung bei 3340 cm^{-1}.
Der 6-N, N-Dimethylaminopenicillansäuremethylester (35) zeigt erwartungsgemäß keine Bande im Gebiet der NH-Valenzschwingungen.

Umsetzung von 6-Aminopenicillansäuremethylester

Legt man die Erfahrungen der in den vorhergehenden Abschnitten beschriebenen Umsetzungen zugrunde, so sind bei der Umsetzung des 6-Aminopenicillansäuremethylesters mit Lithiumaluminiumhydrid vor allem die in

dem folgenden Schema wiedergegebenen Reaktionsprodukte zu erwarten:



Die Umsetzung erfolgte mit der berechneten Menge Lithiumaluminiumhydrid, um Spaltungen des Thiazolidinringes nach Möglichkeit auszuschließen. Nach vierstündigem Erhitzen unter Rückfluß wurde wie üblich aufgearbeitet. Der Hauptteil des Umsetzungsproduktes war in Äther löslich. Die Extraktion mit Äther wurde durch Extraktion mit Butylacetat und Methylenchlorid ergänzt. Die Aufarbeitung des zerlegten Ansatzes mußte schnell erfolgen, da das zuerst weiß anfallende Aluminiumhydroxid sich immer mehr gelb färbte und Geruch nach Schwefel auftrat. Offensichtlich traten in der leicht alkalischen Lösung Sekundärreaktionen auf.

Das IR-Spektrum des Gesamtumsetzungsproduktes (Abb. 34) ließ von der für die Estergruppierung charakteristischen Bande bei 1755 cm^{-1} nur noch eine Schulter erkennen, danach war die Reduktion in Bezug auf diese

Gruppierung praktisch quantitativ verlaufen. Die für den Azetidinonring von 6-Aminopenicillansäuremethylester (vgl. IR-Spektrum Abb. 33) charakteristische CO-Valenzschwingungsbande bei 1790 cm^{-1} trat nicht mehr auf.

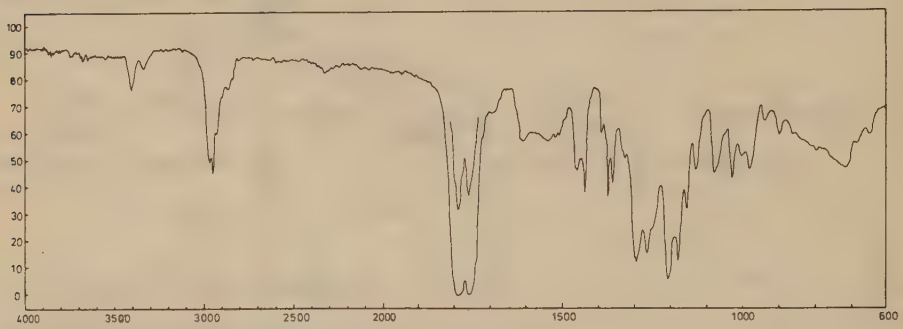


Abb. 33: IR-Spektrum des 6-Aminopenicillansäuremethylesters in CCl_4

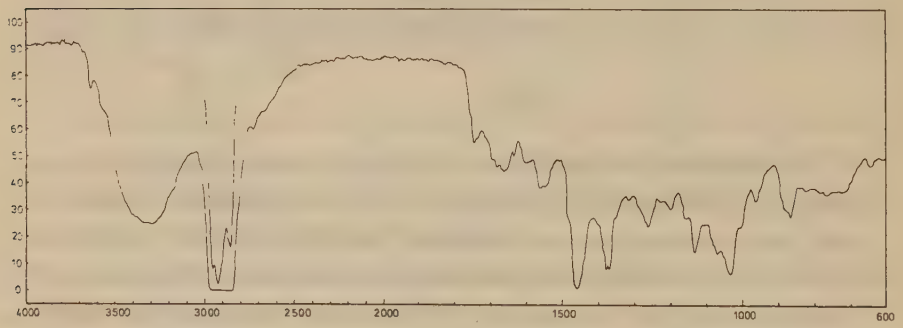


Abb. 34: IR-Spektrum des Gesamtumsetzungsproduktes in CCl_4

Neu traten in dem IR-Spektrum des Umsetzungsproduktes die für den erwarteten Aminoalkohol 36 charakteristischen Banden bei 3600, 3300, 1360 - 1380 cm^{-1} und bei 1030 cm^{-1} auf.

Im Dünnschichtchromatogramm des gerade isolierten Gesamtreduktionsproduktes (Abb. 35) war das Ausgangsprodukt nicht mehr nachzuweisen; es zeigte, daß mindestens fünf Substanzen vorlagen (Bahn D). Nach eintägigem Stehen des Ätherextraktes bei 4° hatte sich die Zahl der dünnschichtchromatographisch nachweisbaren Substanzen auf acht erhöht. Durch Besprühen mit Jodazidlösung konnte festgestellt werden, daß eine schwefelfreie Substanz in dem Gesamtumsetzungsprodukt enthalten war (Rf 0,43). Ein dünnschichtchromatographischer Vergleich mit authentischem 2-Aminoäthanol-(1) ergab, daß diese Verbindung im Gesamtumsetzungsprodukt nicht enthalten war. Damit konnte eine Spaltung des 6-Aminopenicillansäuremethylesters zwischen C-5 und C-6 ausgeschlossen werden.

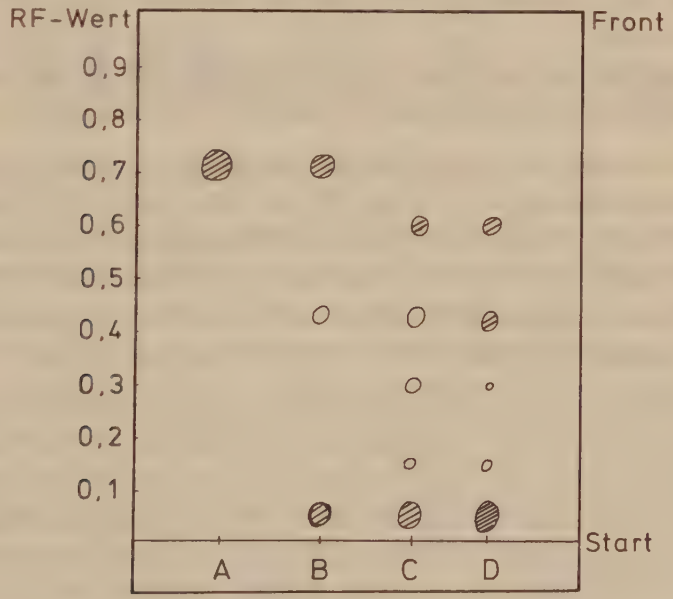


Abb. 35: Dünnschichtchromatogramm der Umsetzung von 6-Aminopenicillansäuremethylester mit Lithiumaluminiumhydrid; Bahn A: Ausgangsprodukt; Bahn B: Reaktionsprodukt (R.) nach 1 Std./0°; Bahn C: R. nach 1 Std./20°; Bahn D: R. nach 4 Std./35°

Die Durchführung der Umsetzung mit einer homogenen 3, 3 proz. Lithiumaluminiumhydridlösung in Äther brachte qualitativ gleiche Ergebnisse. Dünnschichtchromatographisch ließ sich nachweisen, daß nach 1 Std. bei 0° die Hauptmenge des Ausgangsproduktes schon umgesetzt war (Bahn B). Nach weiterem einstündigem Rühren bei 20° war das Ausgangsprodukt praktisch quantitativ umgesetzt (Bahn C).

Eine gaschromatographische Abtrennung eventuell destillierbarer Umsetzungsprodukte, z.B. des möglicherweise durch Spaltung entstandenen 2-Aminoäthanols-(1), konnte nicht erreicht werden. Das aus dem Einspritzblock wieder isolierte Gemisch ließ dünnschichtchromatographisch eine Zunahme der Substanzzahl erkennen, somit konnte Zersetzung angenommen werden. Die Thermolabilität des Gemisches verhinderte auch eine destillative Trennung.
Bei einer säulenchromatographischen Trennung an einer Kieselgelsäule fand eine dünnschichtchromatographisch nachweisbare Zersetzung statt.

Durch Zusatz von n-Pentan zu einer konzentrierten Lösung des Gesamtumsetzungsproduktes in Chloroform konnte nach dreitägigem Stehenlassen bei -15° eine geringe Menge weißer Kristalle abgetrennt werden; die kristalline Substanz enthielt Schwefel (Lassaigne) und schmolz bei 87°. Die Elementaranalyse ergab einen Stickstoffwert von 11, 65%. Der für ein Karbonat des Aminoalkohols 36 berechnete Stickstoffwert beträgt 11, 8%.

Ein Hydrochlorid und ein Oxalat konnten isoliert werden. Beide Verbindungen waren aber stark hygroskopisch und zerliefen sofort bei Luftzutritt. Ein Phenylurethan vom Schmelzpunkt 155 - 160° konnte infrarotspektroskopisch charakterisiert werden. Die für ein Urethan spezifische Bande der CO-Valenzschwingung trat bei 1730 cm^{-1} auf. Die Substanz zersetzte sich nach kurzer Zeit.

Im NMR-Spektrum des Gesamtumsetzungsproduktes waren in Übereinstimmung mit der Aminoalkohol-Struktur 36 Signale für die geminalen Methylgruppen bei τ = 8, 5 - 8, 8 zu erkennen. Signale für die Hydroxymethylgruppen an C-4 und C-6 traten bei τ = 6, 3 auf. Ein Signal für das Proton an

C-2 des Thiazolidinringes trat bei τ = 6,1 auf.

Das Massenspektrum (Abb. 36) des Ätherextraktes zeigte das Vorliegen des Alkohols 36:

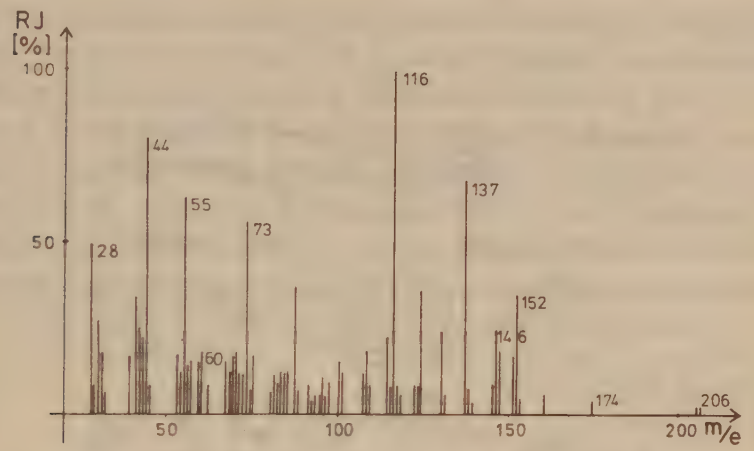
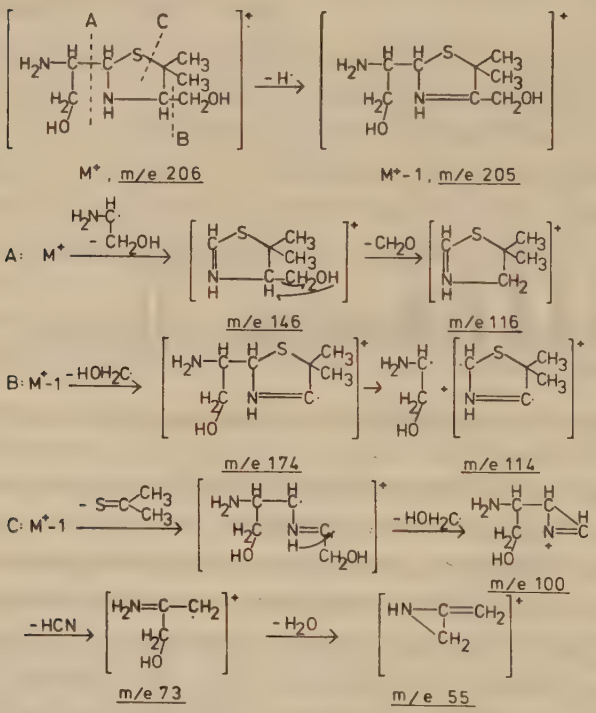


Abb. 36: Massenspektrum des Ätherextraktes (70 eV/90°)

Neben dem Peak des Molekülions bei m/e 206 traten für den Alkohol 36 charakteristische Peaks bei m/e 205, 174, 146, 116, 114, 100, 73 und 55 auf. Durch die Abspaltung eines Wasserstoffradikals entsteht ein relativ stabiles Ion m/e 205. Weg A (Schema S. 62) erklärt die Entstehung der Fragmentionen m/e 146 und m/e 116 durch Abspaltung der β-Aminohydroxyäthylgruppierung vom Molekülion bzw. nach einer Wasserstoffatomwanderung mit einer anschließenden Abspaltung der CH_2O-Gruppe. Aus dem Ion m/e 205 entsteht durch die für einen Aminoalkohol charakteristische Abspaltung der Hydroxymethylgruppierung ein Ion m/e 174 (Schema S. 62, Weg B). Durch die Abspaltung von Thioaceton und nachfolgender Abspaltung der Hydroxymethylgruppe entsteht ein Ion m/e 100, das durch weitere Abspaltung von Cyanwasserstoff und Wasser in die Ionen m/e 73 und m/e 55 zerfällt (Schema S. 62, Weg C).

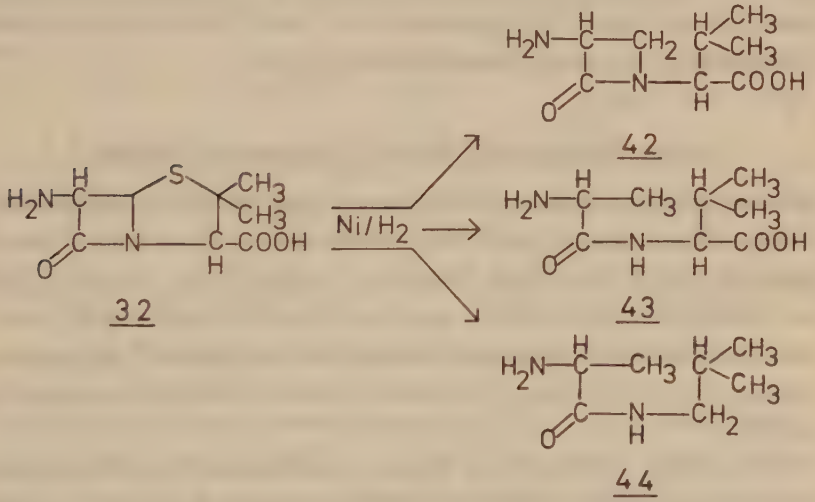
Schema der bei der massenspektrometrischen Untersuchung von 2-(β-Hydroxyäthyl)-4-hydroxymethyl-5-dimethylthiazolidin auftretenden Fragmentierungen:



Das Ergebnis der Umsetzung von 6-Aminopenicillansäure-methylester mit Lithiumaluminiumhydrid ist demnach: Das Ringgerüst wird unter Öffnung des Azetidinonringes gespalten. Als Hauptprodukt wird der Aminoalkohol 2-(β-Hydroxyäthyl)-4-hydroxymethyl-5-dimethylthiazolidin gebildet. Daneben entstehen Ringspaltungsprodukte anderer Struktur. Aufgrund seiner Instabilität konnte der Alkohol nicht in reiner Form von diesen Verbindungen abgetrennt werden.

Hydrogenolyse von 6-Aminopenicillansäure mit Raney-Nickel

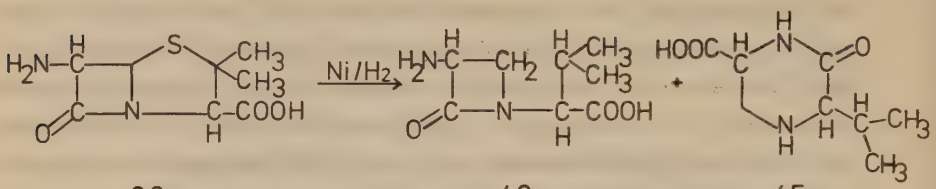
Die Hydrogenolyse von 6-Aminopenicillansäure mit Lithiumaluminiumhydrid hatte zu einer schwefelfreien und sechs schwefelhaltigen Verbindungen geführt. Die leichte Zersetzlichkeit der schwefelhaltigen Hydrogenolyseprodukte erschwerte die Untersuchung des Hydrogenolyseverlaufes. Die Hydrogenolyse von 6-Aminopenicillansäure mit Raney-Nickel ließ demgegenüber wegen der damit verbundenen Entschwefelung stabile Umsetzungsprodukte erwarten. Legt man die klassischen Untersuchungen bei der Strukturaufklärung von Benzylpenicillin[41] zugrunde, so sind bei der Hydrogenolyse der freien 6-Aminopenicillansäure die folgenden Umsetzungsprodukte zu erwarten:



Die eingehende Untersuchung der Hydrogenolyse der freien 6-Aminopenicillansäure mit Raney-Nickel ergab, daß tatsächlich nur zwei und zwar isomere Verbindungen, nämlich die theoretisch zu erwartende Desthio-6-

41) E. KACZKA und K. FOLKERS in T. CLARKE, R. JOHNSON und R. ROBINSON (Herausg.) The Chemistry of Penicillin, Princeton, NJ., 1949

aminopenicillansäure (42) und die 2-Keto-3-isopropylpiperazincarbonsäure-(6) (45) entstanden:



32 42 45

Die Darstellung und Isolierung dieser Verbindungen wird in den folgenden Abschnitten im einzelnen beschrieben. Andere mögliche Umsetzungsprodukte, so das Isobutylamid des Alanins (44 in Schema S. 63) und Alanylvalin (43 in Schema S. 63) konnten spektroskopisch bzw. durch Vergleich mit unabhängig synthetisierten Produkten ausgeschlossen werden.

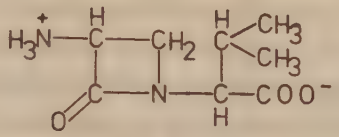
Desthio-6-aminopenicillansäure (Hydrogenolyseprodukt I)

Während bei einer mittleren Einwirkungszeit des Raney-Nickels von fünf Minuten beide Hydrogenolyseprodukte entstanden, konnte bei einer Einwirkungszeit von nur zweieinhalb Minuten ein schwefelfreies, kristallin anfallendes Produkt abgetrennt werden, das von der Darstellungsweise her noch Natriumchlorid und Nickelchlorid enthielt. Die bei 178 - 180° schmelzende Substanz war als organische Verbindung dünnschichtchromatographisch einheitlich.

Die vollständige Abtrennung der herstellungsbedingten etwa 18% anorganischen Bestandteile war durch die Löslichkeitseigenschaften der Verbindung, die sich in Wasser sehr gut, in Äthanol wenig, in allen übrigen gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln als praktisch unlöslich erwies, erschwert.

Um mögliche Zersetzungen des Hydrogenolyseproduktes I bei der Abtrennung der anorganischen Bestandteile auszuschließen, wurden IR- und NMR-Spektrum direkt gemessen. In beiden Fällen können Salzeffekte (Beinflussung der Spektren durch die Alkalihalogenide) vernachlässigt werden.

Das IR-Spektrum (Abb. 37) entspricht dem Vorliegen der zwitterionischen Form der Desthio-6-aminopenicillansäure:



Im Spektrum fällt zunächst die charakteristische CO-Valenzschwingungsbande des Azetidinonringes bei 1753 cm^{-1} auf. Sie wird begleitet von einer CO-Deformationsschwingungsbande bei 1395 cm^{-1}.

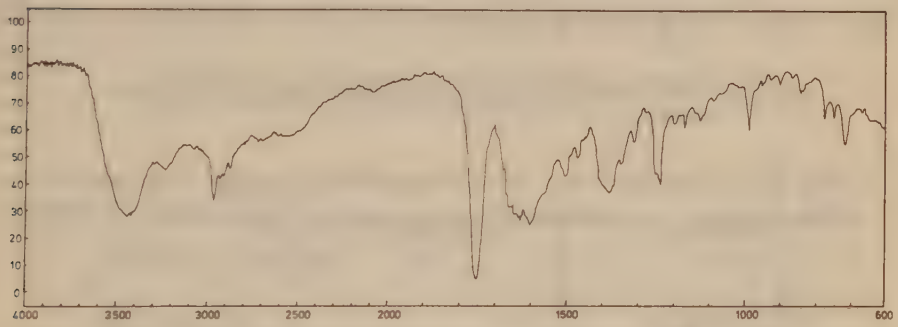


Abb. 37: IR-Spektrum der Desthio-6-aminopenicillansäure in KBr

Valenz- und Deformationsschwingungen der NH_3^+-Gruppierung liegen bei 2700, 2550, 1640 und 1560 cm^{-1}. Das Carboxylanion zeigt bei 1600 cm^{-1} und bei 1380 cm^{-1} die asymmetrische und symmetrische CO_2-Valenzschwingung. Die geminalen Methylgruppen führen zu Banden bei 1348 und 1368 cm^{-1}.

Das NMR-Spektrum (Abb. 38), gemessen in Deuteriumoxid zeigt bei τ = 5,5 bis τ = 6,5 die Signale von H_D, H_E und H_F mit einer für einen Azetidinonring charakteristischen chemischen Verschiebung. Nach höherem Feld hin überlagert ist diesen Multipletts bei τ = 6,15 das Duplett von H_H; bei τ = 8,9 und bei τ = 9,05 liegen die Signale der geminalen Methylgruppen; bei τ = 7,7, als Oktett das Signal von H_A.

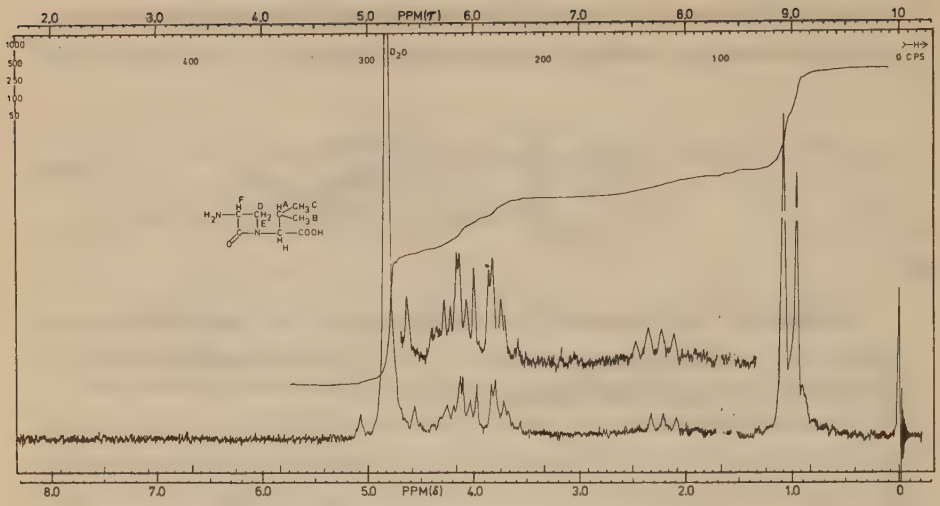


Abb. 38: NMR-Spektrum der Desthio-6-aminopenicillansäure in D_2O

Im Massenspektrum des Hydrogenolyseproduktes I trat der Peak des Molekülions, der Struktur 42 entsprechend, bei m/e 186 auf.

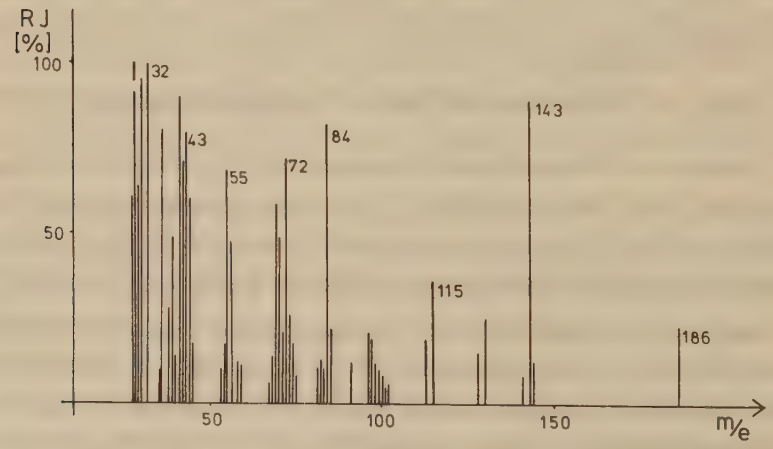
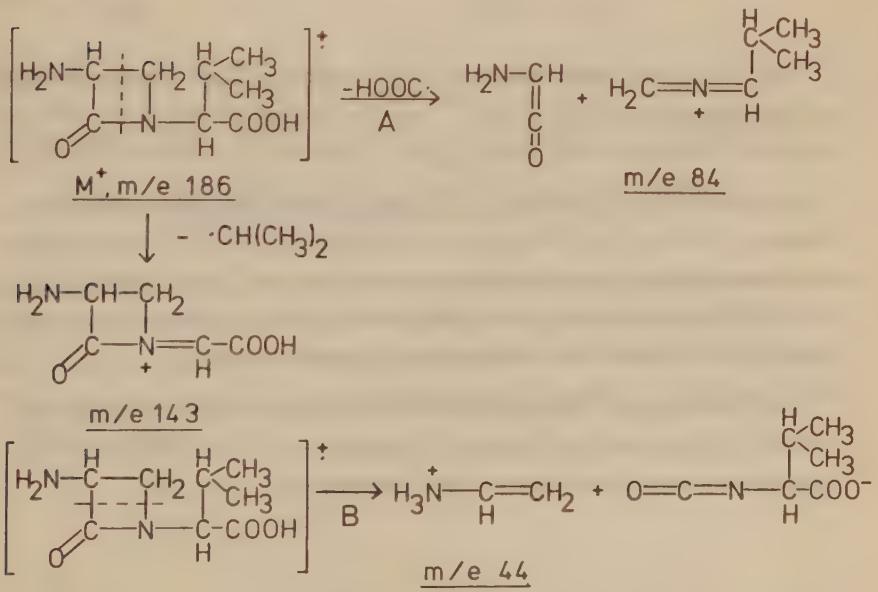


Abb. 39: Massenspektrum der Desthio-6-aminopenicillansäure (70 eV/150°)

Bei der Deutung der Fragmentierungsreaktionen wird ein einfach positiv geladenes Molekülion zugrunde gelegt, ohne dessen Ladung genau zu lokalisieren.

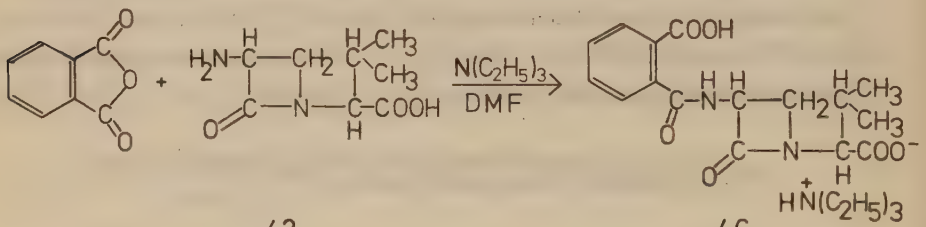
Durch die radikalische Abspaltung des Isopropylrestes aus dem Molekülion entsteht das Ion m/e 143; durch weitere Fragmentierung dieses Ions, Aufspaltung des Azetidinonringes und Abspaltung von Kohlenmonoxid wird ein Ion m/e 115 gebildet. Durch Abspaltung von Aminoketen sowie der Carboxylgruppe aus dem Molekülion kommt es zur Bildung des Ions m/e 84, das durch weitere radikalische Abspaltung des Isopropylrestes das Ion m/e 41 bildet (Schema S. 67, Weg A). Das Auftreten eines Ions m/e 44 läßt sich durch eine Spaltung des Azetidinonringes längs der O=C-N-Bindung und Wanderung eines Wasserstoffions unter Bildung eines Äthylenammoniumions m/e 44 und eines negativen Ions erklären (Schema S. 67, Weg B).

Schema der massenspektrometrischen Fragmentierung der Desthio-6-aminopenicillansäure:



Eine Abtrennung der anorganischen Bestandteile durch fraktionierte Kristallisation aus Wasser bei verschiedenen pH-Werten oder aus Äthanol gelang nicht. Diese Versuche führten ebenso zu einer infrarotspektroskopisch nachweisbaren Zersetzung wie die Versuche zur Darstellung eines Perchlorates, Pikrates und Quecksilbersalzes. Durch einen Mischbettionenaustauscher konnte der Gehalt an anorganischen Bestandteilen bis auf 9% erniedrigt werden, es trat jedoch ebenfalls teilweise Zersetzung ein.

Die Umsetzung mit Phtalsäureanhydrid und Triäthylamin in Dimethylformamid[42] führte zu einer zögernd kristallisierenden Substanz.



42 46

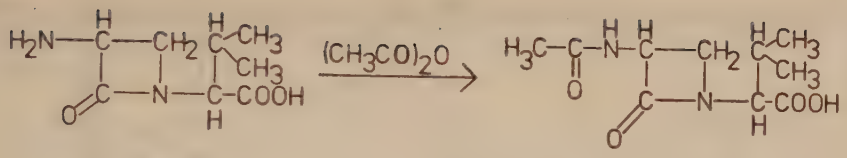
Durch die infrarotspektroskopische Untersuchung (CO-Valenzschwingung des Azetidinonringes bei 1750 cm^{-1}) und die bei der Elementaranalyse gefundenen Werte kann die Struktur 46 der Verbindung als gesichert gelten.

Die Umsetzung von Desthio-6-aminopenicillansäure mit Diazomethan lieferte ein Gemisch von Methylierungsprodukten. Das IR-Spektrum zeigte eine Bande für das Methylestercarbonyl bei 1740 cm^{-1}, die Frequenz der CO-Valenzschwingungsbande des Azetidinonringes war infolge der N-Methylierung mit 1765 cm^{-1} zu einer höheren Frequenz verschoben.

Die Umsetzung der Desthio-6-aminopenicillansäure mit Essigsäureanhydrid lieferte eine leicht gelblich gefärbte, aus spröden Splittern bestehende Acetylverbindung vom Schmelzpunkt 122 - 123°.

---

42) Y.G. PERRON, W.F. MINOR, L.B. CRAST und L.C. CHENEY, J. org. Chemistry 26, 3365 (1961)



42 47

Das IR-Spektrum der Acetylverbindung (Abb. 40) wies bei 1718 cm^{-1} die CO-Valenzschwingungsbande für die freie Carboxylgruppe, bei 1745 cm^{-1} die CO-Valenzschwingungsbande des Azetidinonringes und bei 1635 cm^{-1} die der Acetamidgruppierung auf.

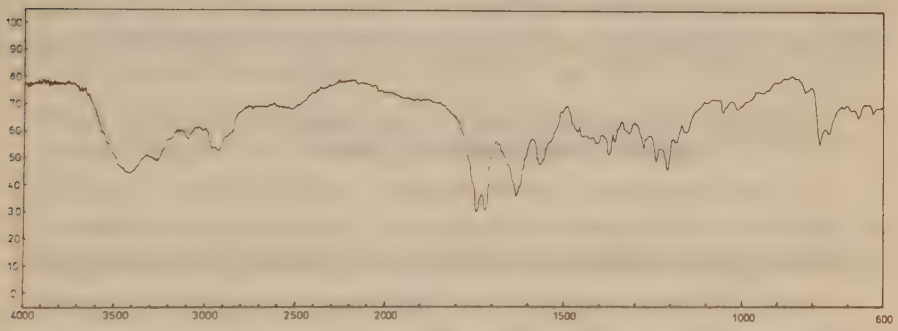


Abb. 40: IR-Spektrum der N-Acetylverbindung der Desthio-6-aminopenicillansäure in KBr

Das NMR-Spektrum der Acetylverbindung 47 (Abb. 41), aufgenommen in deuterierter Essigsäure, zeigt die Signale der N-Acetylgruppe bei τ = 7, 92, die Signale der geminalen Methylgruppen bei τ = 8, 89 und bei τ = 9, 0 und Signale für die Protonen des Azetidinonringes zwischen τ = 4, 8 und τ = 6, 7 zusammen mit H_H.

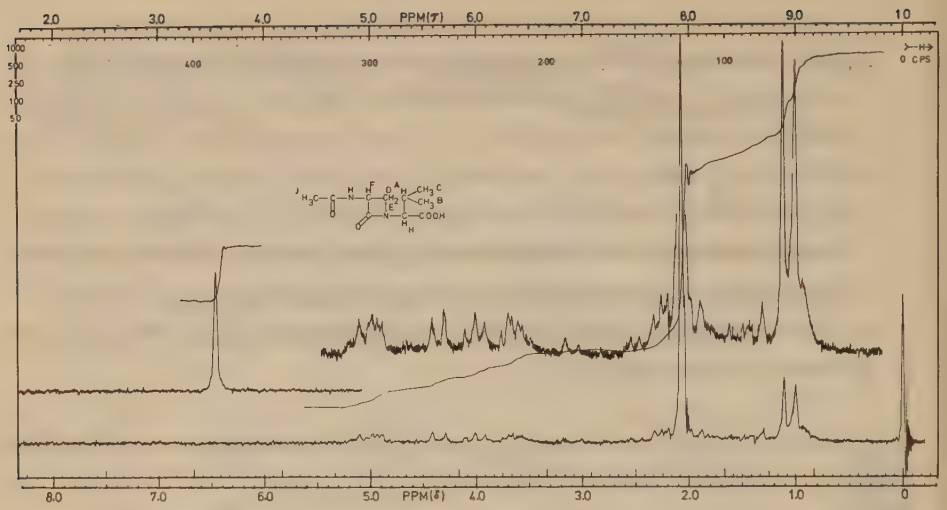


Abb. 41: NMR-Spektrum der N-Acetyl-desthio-6-aminopenicillansäure in Tetradeuteroessigsäure

2-Keto-3-isopropylpiperazincarbonsäure-(6) (Hydrogenolyseprodukt II)

Betrug die Einwirkungsdauer des Raney-Nickels auf die 6-Aminopenicillansäure 10 Minuten oder länger, so wurde bei der Aufarbeitung überwiegend das Hydrogenolyseprodukt II gewonnen. Die Substanz, die im Gegensatz zur Desthio-6-aminopenicillansäure sofort in reiner Form ohne anorganische Beimengungen anfiel, bestand aus rhombenförmigen, durchsichtigen Kristallen die bei 252 - 254° schmolzen. Aus Molekulargewicht und Elementaranalyse ergab sich die Summenformel $C_8H_{14}N_2O_3$.

Aus dem IR-Spektrum (Abb. 42) ergab sich durch das Fehlen der charakteristischen CO-Valenzschwingungsbande nahe 1750 cm^{-1} die Abwesenheit einer Azetidinonstruktur.

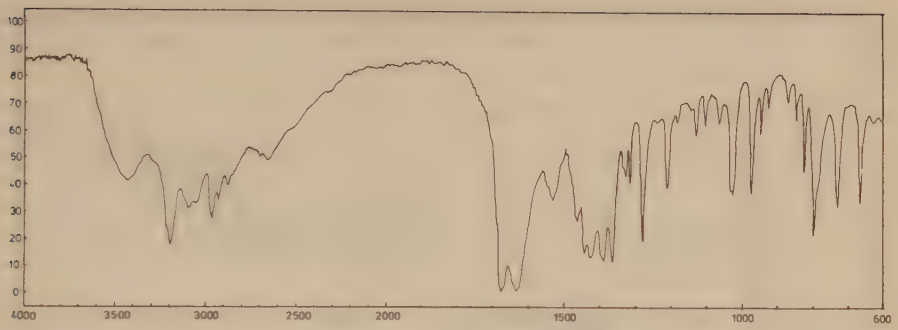


Abb. 42: IR-Spektrum des Hydrogenolyseproduktes II in KBr

Die Verbindung zeigte Absorptionen im OH-, NH-Valenzschwingungsbereich und eine Carbonylbande bei 1675 cm^{-1} wie sie bei Verbindungen mit cyclischer O=C-NH-Struktur (z.B. Piperidon-(2)) auftreten. Eine sehr breite Absorption um 3000 cm^{-1} ließ zusammen mit Absorptionen bei 1535 cm^{-1} und bei 1425 cm^{-1} (asymmetrische und symmetrische CO_2-Valenzschwingungen) auf das Vorliegen eines Carboxylanions schließen. Die Absorptionen bei 2650 cm^{-1} und bei 1630 cm^{-1} waren den Valenz- bzw. Deformationsschwingungen einer NH_2^+-Gruppe zuzuordnen.

Die Bildung eines Natriumsalzes mit berechneter Menge an 0,1 n Natronlauge gelang trotz Eiskühlung nicht. IR- und NMR-Spektrum wiesen darauf hin, daß Zersetzung eingetreten war.

Das IR-Spektrum eines Hydrochlorides des Hydrogenolyseproduktes II (Abb. 43) läßt neben den CO-Valenzschwinungen der freien Carboxylgruppe bei 1730 cm^{-1}, Valenz- und Deformationsschwingungen der NH_2^+-Gruppierung bei 2720, 2565, 1640 und 1575 cm^{-1} erkennen.

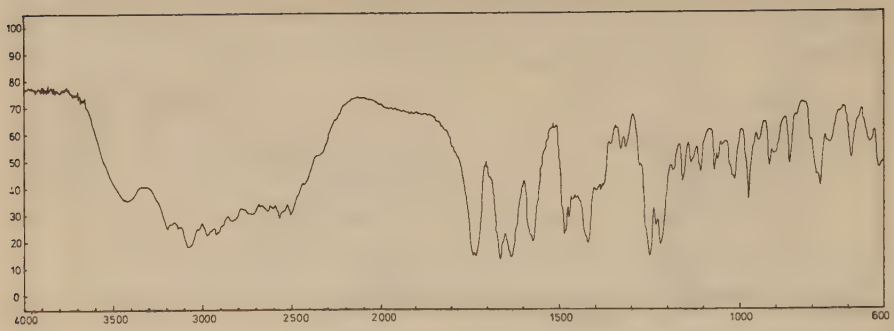
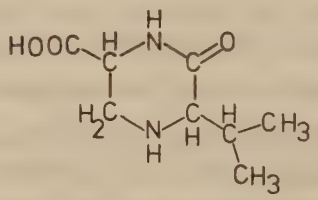


Abb. 43: IR-Spektrum des Hydrochlorides des Hydrogenolyseproduktes II in KBr

Ausschlaggebend für die Bestimmung der Struktur des Hydrogenolyseproduktes II als der einer 2-Keto-3-isopropylpiperazincarbonsäure-(6) (45) war die kernresonanzspektroskopische Untersuchung.



45

Das NMR-Spektrum+) des Hydrogenolyseproduktes II (Abb. 44), gemessen in Deuteriumoxid, läßt für H_A ein Multiplett bei τ = 7,25 erkennen. Die Signale der geminalen Methylgruppen B und C liegen bei τ = 8,85 und τ = 8,98, jeweils zu einem Duplett aufgespalten. Signale für H_E und H_F sind bei τ = 6,2 und τ = 6,28, für H_G bei τ = 5,7 und für H_H bei τ = 5,85 zu erkennen. Mißt man das Spektrum in Hexadeuterodimethylsulfoxid so ergibt sich für das Proton der Carboxylgruppe H_J ein Wert von τ = 2,25. H_K und H_Y geben ein Signal bei τ = 4,4.

+) Für eine Diskussion danke ich Herrn Holger Ehrhardt.

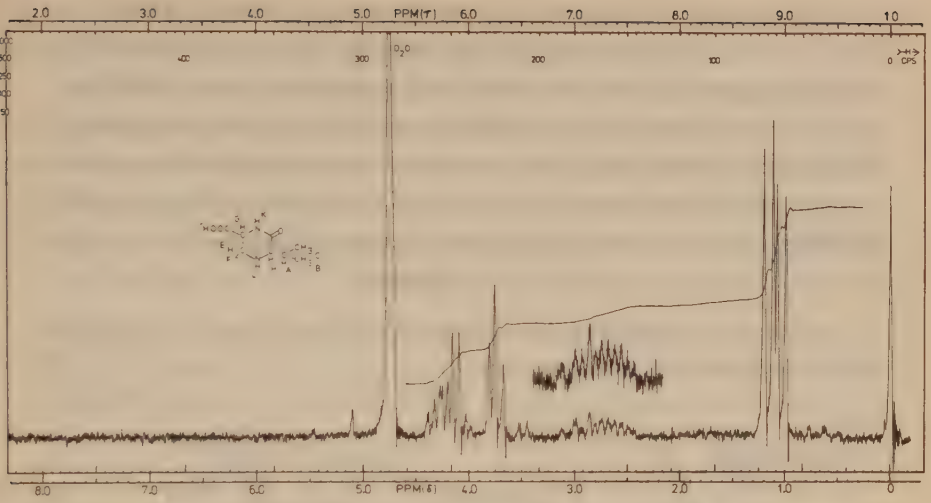


Abb. 44: NMR-Spektrum des Hydrogenolyseproduktes II in D_2O

Das Massenspektrum (Abb. 45) läßt in verschiedenen Massenzahlbereichen eine auffallende Ähnlichkeit mit dem der isomeren Desthio-6-aminopenicillansäure erkennen. Neben dem Peak für das Molekülion bei m/e 186 treten intensive Peaks bei m/e 143, 115, 84, 73, 71 und 56 auf.

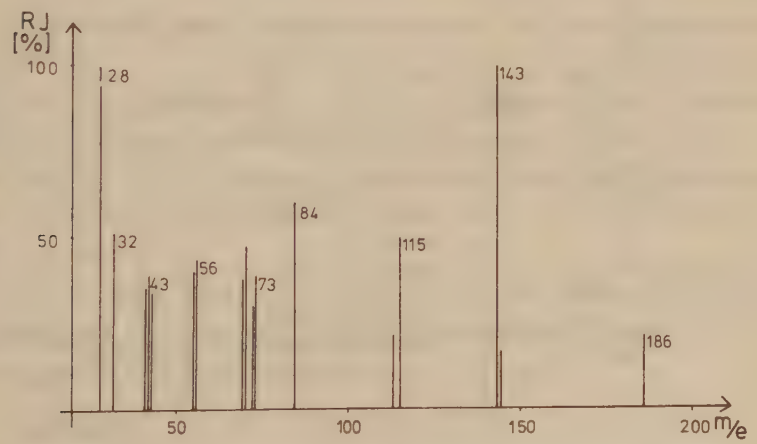
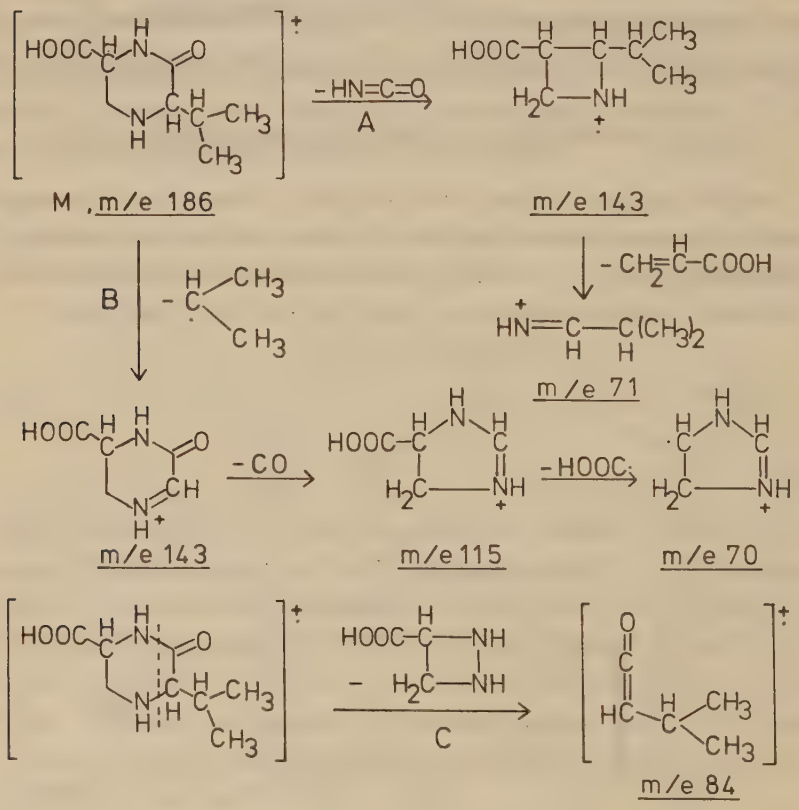


Abb. 45: Massenspektrum des Hydrogenolyseproduktes II (70 eV/210°)

Die Bildung eines Ions m/e 143 ist einmal durch Abspaltung von Isocyansäure zu erklären (Schema S. 74, Weg A), zum anderen durch die Abspaltung des Isopropylrestes (Weg B). Das auf Weg A erhaltene Ion m/e 143 kann durch weitere Abspaltung von Acrylsäure in das Ion m/e 71 übergehen. Das auf Weg B erhaltene Ion m/e 143 kann nach Abspaltung von Kohlenmonoxid in das Ion m/e 115 übergehen, das sich unter Verlust der Carboxylgruppe in das Ion m/e 70 umwandelt. Durch Spaltung des Molekülions auf dem Weg C kann es zur Bildung des Ions m/e 84 kommen.

Schema der massenspektrometrischen Fragmentierung der 2-Keto-3-isopropylpiperazincarbonsäure-(6):



Die Struktur der Ketopiperazincarbonsäure 45 konnte weiterhin durch Prüfung auf funktionelle Gruppen gesichert werden.

Die Carboxyl-Gruppe, nach der Tüpfelmethode mit Kaliumjodid und Kaliumjodat wahrscheinlich, wurde einmal durch die Bildung des bereits beschriebenen Hydrochlorides nachgewiesen. Mit Chlorwasserstoffgas in Äthanol wurde außerdem ein Äthylester dargestellt. Das IR-Spektrum (Abb. 46) der Äthylesterbase läßt die CO-Valenzschwingungen des Estercarbonyls bei 1740 cm^{-1} erkennen.

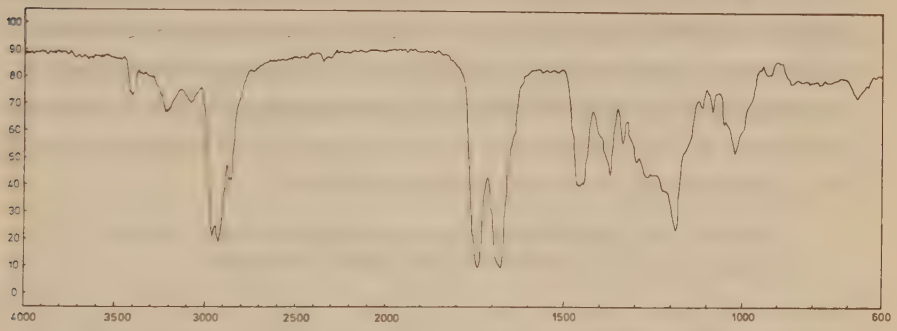


Abb. 46: IR-Spektrum der Äthylesterbase des Hydrogenolyseproduktes II in CCl_4

Der Nachweis einer freien Aminogruppe mit der Isonitrilreaktion verlief negativ.

Das Vorliegen von sekundären Amino-Gruppen konnte durch die Darstellung eines N-Acetylderivates nachgewiesen werden. Das IR-Spektrum zeigte bei 1715 cm^{-1} die CO-Valenzschwingungsbande einer freien Carboxylgruppe. Eine N-Methylgruppierung oder Vinylgruppierung war nach FEIGL[43] nicht nachzuweisen.

Eine Bestimmung des aktiven Wasserstoffs lieferte einen Wert von 1,44%, was 2,67, praktisch also drei Wasserstoffatomen, wie sie für Verbindung 45 zu fordern sind, entspricht.

---

43) F. FEIGL, Tüpfelanalyse II, Akademische Verlagsgesellschaft Frankfurt/Main (1960)

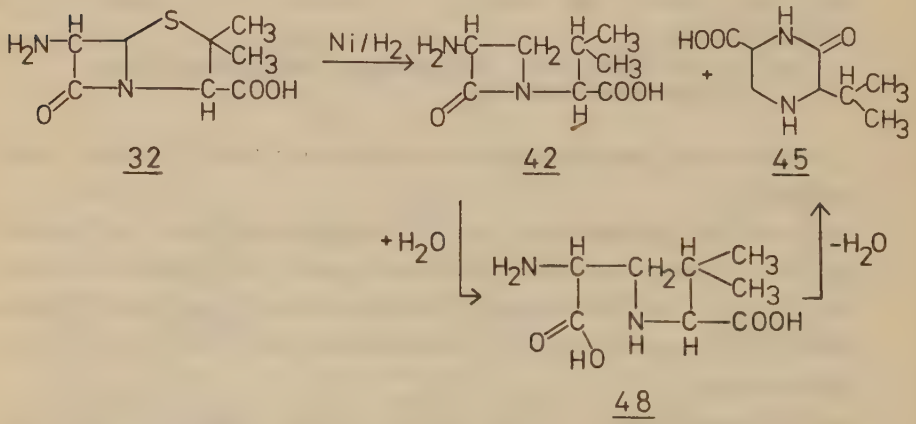
Überführung der Desthio-6-aminopenicillansäure in die 2-Keto-3-isopropylpiperazincarbonsäure-(6)

Eine direkte Bildung der Ketopiperazincarbonsäure 45 aus der 6-Aminopenicillansäure ist ihrer Struktur nach nicht möglich; die Umwandlung muß über eine Zwischenstufe erfolgen.

Es gelang die Bildung der 2-Keto-3-isopropylpiperazincarbonsäure-(6) aus der Desthio-6-aminopenicillansäure 42 über eine hypothetische Zwischenstufe 48 experimentell zu belegen:

a) Nach längerem Stehenlassen einer wässrigen Lösung des Hydrogenolyseproduktes I bei 5°, eingeschmolzen in einer braunen Ampulle, schieden sich Kristalle ab, die einen mit der Ketopiperazincarbonsäure identischen Schmelzpunkt von 252 - 254° besaßen. Im IR-Spektrum trat die CO-Valenzschwingung des Azetidinonringes nicht mehr auf; es war deckungsgleich mit einem IR-Spektrum der Ketopiperazincarbonsäure.

Schema der Bildung des Hydrogenolyseproduktes II bei der Hydrolyse der Desthio-6-aminopenicillansäure:



32 42 45 48

b) Wurde die wässrige Lösung des Hydrogenolyseproduktes I für zwei Minuten zum Sieden erhitzt, so konnte nach dem Einengen und Trocknen eine Verbindung erhalten werden, deren IR-Spektrum mit dem der Ketopiperazincarbonsäure deckungsgleich war.

Für beide Hydrogenolyseprodukte wurde bei der dünnschichtchromatographischen Untersuchung der gleiche Rf-Wert erhalten. Durch Zonendünnschichtchromatographie und infrarotspektroskopischen Vergleich konnte auch hier die Umwandlung der Desthio-6-aminopenicillansäure in die 2-Keto-3-isopropylpiperazincarbonsäure-(6) nachgewiesen werden.

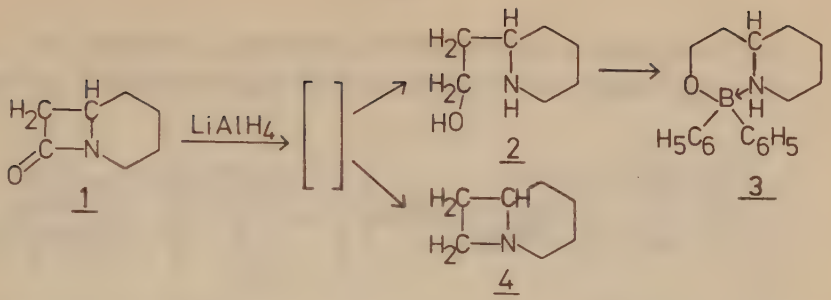
Aus diesen Versuchen ergibt sich für den Verlauf der Hydrogenolyse der 6-Aminopenicillansäure mit Raney-Nickel: Unter Öffnung des Thiazolidinringes und Eliminierung des Schwefels bildet sich zunächst das Hydrogenolyseprodukt I, die Desthio-6-aminopenicillansäure (42). Unter bestimmten Reaktionsbedingungen geht die Desthio-6-aminopenicillansäure unter Öffnung des Azetidinonringes über eine nicht faßbare Diaminodicarbonsäure (48) in die 2-Keto-3-isopropylpiperazincarbonsäure-(6) über.

ZUSAMMENFASSUNG

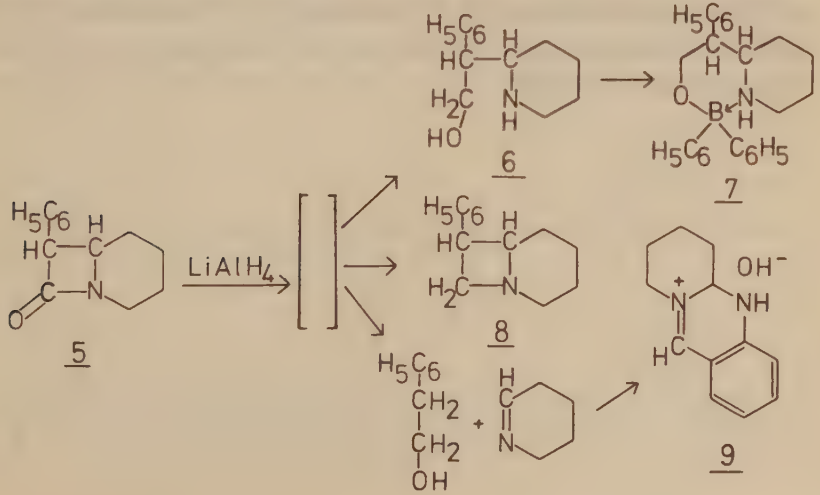
Die chemische Reaktionsfähigkeit kondensierter Azetidinone-(2) ist wegen der biologischen Wirkung einzelner Vertreter von Interesse. In der vorliegenden Arbeit wird die Spaltung kondensierter Azetidinone unter der Einwirkung wasserstoffabgebender Reagenzien untersucht. Die Azabicyclo[4.2.0]octanone 1 und 5 und 6-Aminothiaazabicyclo[3.2.0]heptanon (6-Aminopenicillansäure) (12) zeigen bei der Umsetzung mit Lithiumaluminiumhydrid ein Reaktionsverhalten, das von dem nicht gespannter cyclischer Amide stark abweicht.

N-Methylpiperidon-(2) und N-Methylpyrrolidon-(2), als typische Vertreter spannungsfreier oder spannungsarmer cyclischer Amide zum Vergleich ausgewählt, wurden unter den angewandten Umsetzungsbedingungen glatt und in nahezu theoretischer Ausbeute zu den entsprechenden cyclischen Aminen reduziert. Das gleiche gilt für am Stickstoff nicht substituierte Azetidinone-(2). Am Stickstoff substituierte Azetidinone-(2) stellen eine Ausnahme dar: Bei 1,3,3,4-Tetraphenylazetidinon-(2) führte die Umsetzung mit Lithiumaluminiumhydrid unter Ringöffnung zu dem Aminoalkohol β-(n-Anilino)-β-phenyl-α,α-diphenylpropanol-(1).

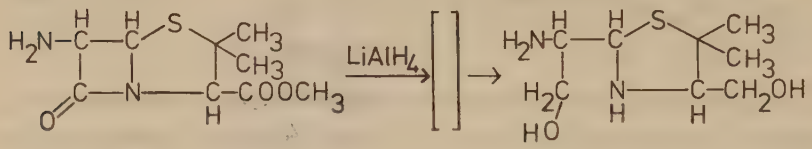
Aus dem kondensierten Azetidinon 1-Azabicyclo[4.2.0]octanon-(2) 1 entstand bei der Umsetzung mit Lithiumaluminiumhydrid als Hauptprodukt unter Öffnung des viergliedrigen Ringes 2-(β-Hydroxyäthyl)-piperidin (2). Dieser auf Grund intermolekularer OH···N-Brücken feste Alkohol konnte unter anderem als Phenylurethan und als Diphenylboroxazin (3) charakterisiert werden. Das gesättigte Ringsystem 1-Azabicyclo[4.2.0]octan (4) konnte zu ca. 5% nachgewiesen werden.



Aus 3-Phenyl-1-azabicyclo[4.2.0]octanon-(2) (5) entstand bei der Umsetzung zu etwa 60% 2-Phenyl-2-piperidyl-(2)-äthanol-(1) (6). Ein Vergleichsprodukt dieses bisher unbekannten Alkohols wurde auf unabhängigem Wege ausgehend vom Phenylpiperidylmethylester hergestellt. Eine Charakterisierung erfolgte unter anderem über das Triphenylboroxazin (7). Die bicyclische Verbindung 3-Phenyl-1-azabicyclo[4.2.0]octan (8) entstand nur zu 3%. Diese bisher unbekannte, mit Bortrifluorid polymerisierende Verbindung wurde auf unabhängigem Weg ausgehend vom 2-Phenyl-2-piperidyl-1-chloräthan hergestellt. Neben den Verbindungen 6 und 8 traten bei der Umsetzung von 3-Phenyl-1-azabicyclo[4.2.0]octanon-(2) als Fragmentierungsprodukte 2-Phenyläthanol-(1) und Δ^1-Piperidein auf. 2-Phenyläthanol-(1) wurde spektroskopisch und gaschromatographisch nachgewiesen. Δ^1-Piperidein wurde durch Umsetzung zu 2,3-Tetramethylen-1,2-dihydrochinazoliniumhydroxid (9) charakterisiert.

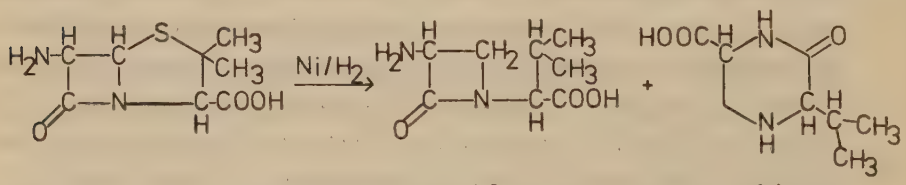


Bei der Umsetzung des Methylesters der 6-Aminopenicillansäure (10) entstand der Aminoalkohol 11 als ölige unbeständige Verbindung:



10 11

Wurde 6-Aminopenicillansäure (12) mit Raney-Nickel bei erhöhter Temperatur behandelt, so entstanden die Desthio-6-aminopenicillansäure (13) und die 2-Keto-3-isopropylpiperazincarbonsäure-(6) (14):



12 13 14

Desthio-6-aminopenicillansäure (13) stellt, wie Untersuchungen des Umsetzungsverlaufes zeigten, das Primärprodukt der Hydrogenolyse dar und geht erst bei hydrolytischer Öffnung des Azetidinonringes in die Ketopiperazincarbonsäure 14 über.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Schmelzpunkte:

Die Schmelzpunkte wurden mit dem Kofler-Schmp.-Mikroskop ermittelt und unkorrigiert angegeben.

Brechungsindices:

Die Brechungsindices n_D^{20} wurden mit einem Zeiss-Abbe-Refraktometer gemessen. Die vierte Dezimale ist geschätzt.

IR-Spektren:

Die Aufnahme der IR-Spektren erfolgte im Beckman-Infrarot-Spektrophotometer Modell IR-8. Als Abkürzungen werden benutzt: Val. = Valenz-, Def. = Deformationsschwingung.

UV-Spektren:

Die Messungen erfolgten mit dem Beckman DB Spektralphotometer in 10 mm Quarzküvetten. Als Lösungsmittel wurde acetonfreies Methanol verwandt. Das Maximum der Banden oder Bandenschultern ist in Nanometer (nm) angegeben.

NMR-Spektren:

Die Messungen wurden mit einem Varian A 60 A-Gerät bei 60 MHz durchgeführt.

Massenspektren+):

Die Aufnahme erfolgte in einem Massenspektrometer der Fa. AEI, Typ MS 9.

+) Die Massenspektren wurden im Chemischen Institut der Universität Tübingen aufgenommen. Ich danke Herrn Prof. Dr. E. Müller und Herrn Dr. Heiß für ihr Entgegenkommen.

Molekulargewichtsbestimmungen:

Die Molekulargewichtsbestimmungen wurden dampfdruckosmometrisch mit dem Dampfdruck-Osmometer nach Knauer in dem jeweils angegebenen Lösungsmittel durchgeführt. Bei kryoskopischen Bestimmungen wurden die Temperaturunterschiede mit Thermistoren über das Knauer Temperaturmeßgerät gemessen.

Elementaranalysen:

Die Elementaranalysen wurden im Mikroanalytischen Laboratorium Ilse Beetz, Kronach/Ofr. und in unserem Institut mit der Mikroschnellverbrennungsapparatur "Mikro R", Heraeus und dem Nitrogen Analyzer Coleman durchgeführt.

Dünnschichtchromatographie:

Zur Erprobung von Fließmitteln wurden Objektträger, im übrigen Platten von der Größe 20 x 20 cm oder Linienplatten von der Größe 9 x 18 cm benutzt. Folgende Sorptionsmittel fanden Verwendung: Kieselgel G (KG), Kieselgel H (KH), Kieselgel HF_{254} (KF), (Merck), ferner wurden Polyamid zur DC (Woelm) (PA) und Talcum G (TG) benutzt. Talcum G wurde wie folgt hergestellt: 106 g Talcum und 14 g $CaSO_4 \cdot 2H_2O$ p.a. wurden 25 Std. in einer Kugelmühle nach AWE/GEHLBRECHT vermahlen. 25 g dieses Gemenges wurden mit 50 ml Wasser angeschüttelt und auf 5 Platten 20 x 20 cm schnell ausgestrichen. Eine 10proz. wässrige Anschüttelung wies einen Wert von pH 8 auf.
Verwendet wurden die Fließmittel I - X; die angegebenen Verhältnisse sind Volumenverhältnisse.

I : Chloroform : Äthanol : Ammoniak konz.; org. Phase (9/1/1)
II : Chloroform : Äthanol (90/10)
III : Chloroform : Aceton : n-Hexan (45/5/5)
IV : Äther
V : Äther : Petroläther (30 - 50°) (80/20)
VI : Isopropanol : Ammoniak konz. (35/15)
VII : Dimethylformamid : Aceton (25/15)

VIII : Methanol : Aceton : Salzsäure (90/10/4)

IX : n-Butanol : Eisessig : Wasser (80/2/50)

X : n-Butanol : Aceton : Äther : Wasser (28/9/9/10)

Sämtliche Platten wurden luftgetrocknet. Aufgetragen wurden 1 - 2 µl einer 0,1 m Lösung der zu untersuchenden Substanz. Zur Sichtbarmachung der Substanzen wurde, wenn nichts anderes vermerkt ist, Joddampf[44] verwendet.

Gaschromatographie:

Isotherme Trennungen wurden mit dem Beckman Gaschromatographen GC-2 und mit dem Perkin-Elmer-Fraktometer 116 durchgeführt. Als Detektor diente bei beiden Geräten eine Wärmeleitfähigkeitsmeßzelle. Es wurden die Säulen A, B und C[29] benutzt. Für spezielle Probleme wurde der F & M-Gaschromatograph 810 mit Flammenionisationsdetektor benutzt.

---

44) Vgl. F. MOLL, Arch. Pharmaz. 296, 205 (1963)

Umsetzung von N-Methylpiperidon-(2) mit Lithiumaluminiumhydrid

In einem 250-ml-Dreihalskolben mit Rührer, Tropftrichter und Rückflußkühler mit Trockenrohr wurden 316 mg (0,0075 Mol) 90proz. Lithiumaluminiumhydrid in 50 ml absol. Äther gelöst und unter Rühren 565 mg (0,005 Mol) N-Methylpiperidon-(2), gelöst in 30 ml absol. Äther nachgespült. Nach beendeter Zugabe wurde unter weiterem Rühren 6 Std. unter Rückfluß erhitzt, anschließend auf ca. 5° abgekühlt und das überschüssige Lithiumaluminiumhydrid sowie der gebildete Komplex mit der gerade notwendigen Menge Eiswasser unter hochtourigem Rühren zerlegt. Nach 30 Min. wurden 3 ml der ätherischen Lösung für gc und dc Untersuchungen entnommen. Die restliche Lösung wurde vom ausgeschiedenen Aluminiumhydroxid abgetrennt, noch dreimal mit je 50 ml Äther extrahiert, die vereinigten Ätherauszüge kurze Zeit über wenig frisch geglühtem Natriumsulfat getrocknet; dann wurde bei Normaldruck der Äther über eine 30-cm-Vigreuxkolonne (Wasserbad 50°) abdestilliert. Der Rückstand wurde bei Normaldruck einer Mikrodestillation unterworfen. Bei 110° (Ölbadtemperatur) gingen 290 mg = 59% d.Th. über.

DC (KG, Fließm. I): Rf 0,60; auth. N-Methylpiperidin zeigte einen ident. Rf-Wert; N-Methylpiperidon-(2) (Rf 0,95) war im Reduktionsprodukt nicht nachzuweisen.

GC (P-E, Säule B, He 1 at, 65°): t_R 6,3 Min.; auth. N-Methylpiperidin t_R 6,3 Min.

IR-Spektrum (CCl_4): 1430 cm^{-1} (N-CH_3-Def.); keine Absorption bei 1647 cm^{-1} (CO-Val.)

Pikrat des N-Methylpiperidins

100 mg des Reduktionsproduktes wurden mit 1 ml 99proz. Äthanol und 1 ml Aceton versetzt und dann eine kalt gesättigte Lösung von Pikrinsäure in Äthanol/Aceton hinzugegeben. Es fielen sofort feine Kristallnadeln aus, die nach 1/2 stdg. Stehen abgesaugt und mit wenig kaltem Äthanol/Aceton gewaschen wurden. Nach 12 stdg. Trocknen (15 Torr, 60°) über P_2O_5 ergab sich der Schmp. 225°.

$C_{12}H_{16}N_4O_7$ (328,29) Ber. : C 43,91 H 4,90 N 17,07
Gef. : C 44,27 H 4,94 N 16,67

Pikrat von auth. N-Methylpiperidin

a) aus wässriger Lösung: Schmp. 148° [46]; b) aus Äthanol/Aceton: Schmp. 225°. Die IR-Spektren (KBr) beider Pikrate waren deckungsgleich.

Direkte gc Bestimmung der Ausbeute bei der Umsetzung von N-Methylpiperidon-(2) mit Lithiumaluminiumhydrid

a) Aufstellen einer Eichkurve:
Von einer Lösung, die 347,5 mg N-Methylpiperidin in 100 ml Äther enthielt, wurden 20, 30 und 40 µl mehrmals injiziert. Die Flächen der resultierenden Peaks wurden durch Ausschneiden und Wägen verglichen.

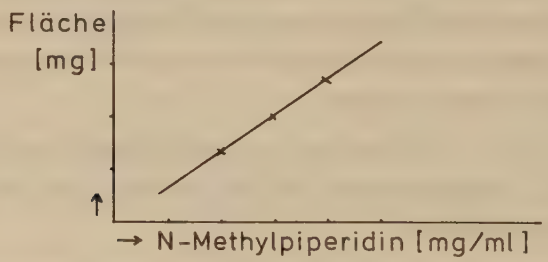


Abb. 47: Eichkurve für N-Methylpiperidin

b) Bestimmung der Ausbeute:
Von den bei der Umsetzung mit Lithiumaluminiumhydrid erhaltenen 100 ml ätherischer Lösung wurden direkt 20, 30 und 40 µl gc untersucht. Dabei entsprachen 20 µl einer Fläche von 15,2, 30 µl einer von 23,0 und 40 µl einer Fläche von 32,2 mg. Über die Eichkurve ergab sich daraus ein Gehalt von 412 mg N-Methylpiperidin in dem Gesamtreduktionsansatz. Dies entsprach einer Ausbeute von 83% d.Th.

---

46) F. HAASE und R. WOLFENSTEIN, Ber. dtsch. chem. Ges. 37, 3233 (1904)

Umsetzung von N-Methylpyrrolidon-(2) mit Lithiumaluminiumhydrid

In einem 1-l-Dreihalskolben mit Rührer, Tropftrichter und Rückflußkühler mit Trockenrohr wurden 3, 16 g (0, 075 Mol) 90proz. Lithiumaluminiumhydrid in 100 ml absol. Äther gelöst und unter Rühren 5, 0 g (0, 05 Mol) N-Methylpyrrolidon-(2), gelöst in 200 ml absol. Äther, tropfenweise zugegeben. Der Tropftrichter wurde mit 20 ml absol. Äther nachgespült, so daß insgesamt 320 ml Äther benötigt wurden. Nach beendeter Zugabe wurde unter weiterem Rühren 6 Std. unter Rückfluß erhitzt, anschließend auf 5° abgekühlt und das überschüssige Lithiumaluminiumhydrid, sowie der gebildete Komplex mit der gerade notwendigen Menge Eiswasser unter hochtourigem Rühren zerlegt. Nach 30 Min. wurde ein Teil der ätherischen Lösung für gc und dc Untersuchungen entnommen. Die restliche Lösung wurde vom ausgeschiedenen Aluminiumhydroxid abgetrennt, dieses noch zweimal mit je 100 ml Äther extrahiert und die vereinigten Ätherextrakte kurze Zeit über wenig frisch geglühtem Natriumsulfat getrocknet. Dann wurde bei Normaldruck der Äther über eine 30-cm-Vigreuxkolonne (Wasserbad 50°) abdestilliert. Der Rückstand wurde bei Normaldruck einer Mikrodestillation unterworfen. Bei 80 - 85° Badtemperatur gingen 2, 9 g = 63% d.Th. über.

DC (KG, Fließm. I): Rf 0, 55 großer diffuser Fleck; auth. N-Methylpyrrolidin zeigte einen identischen Rf-Wert. N-Methylpyrrolidon-(2), Rf 0, 87, war im Reduktionsprodukt nicht nachzuweisen. Der Reduktionsrückstand enthielt noch wenig N-Methylpyrrolidin (Rf 0, 55).

GC (P-E, Säule A, He 1 at, 65°): t_R 3, 8 Min. (identisch mit auth. N-Methylpyrrolidin)

IR - Spektrum (CCl_4): 1447 cm^{-1} (N-CH_3-Def.); keinerlei Absorption bei 1690 cm^{-1} (CO-Val.); deckungsgleich mit IR-Spektrum von auth. N-Methylpyrrolidin.

Pikrat des N-Methylpyrrolidins

Darst.: s. Pikrat des N-Methylpiperidins

Schmp. ab 200° teilweise Sublimation, bei 219° Schmelzen der Substanz.

$C_{11}H_{14}N_4O_7$ (314,26) Ber. : C 42,04 H 4,49 N 17,83
Gef. : C 42,27 H 4,48 N 17,01

Direkte gc Bestimmung der Ausbeute der Umsetzung von N-Methylpyrrolidon-(2) mit Lithiumaluminiumhydrid

a) Aufstellen einer Eichkurve:
Von einer Lösung, die 1,016 g N-Methylpyrrolidin in 100 ml Äther enthielt wurden 5, 10 und 20 µl mehrmals injiziert. Die Flächen der resultierenden Peaks wurden durch Ausschneiden und Wägen verglichen.

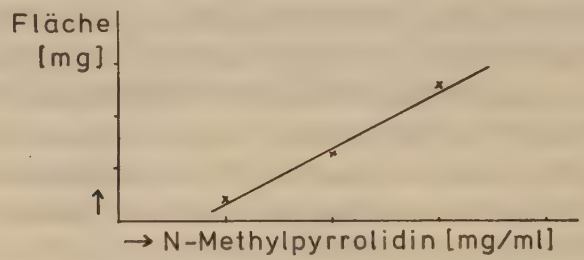


Abb. 48: Eichkurve für N-Methylpyrrolidin

b) Bestimmung der Ausbeute:
Von den bei der Reduktion erhaltenen 320 ml der ätherischen Lösung wurden direkt 5, 10 und 20 µl gc untersucht. Dabei entsprachen 5 µl einer Fläche von 2,3 mg, 10 µl einer Fläche von 6,2 mg und 20 µl einer Fläche von 14,57 mg N-Methylpyrrolidin in dem Gesamtreduktionsprodukt. Dies entsprach einer Ausbeute von 78,5% d.Th.

Diphenylacetylchlorid

15,0 g (0,07 Mol) Diphenylessigsäure wurden in einem 250 ml Rundkolben zu 16,0 g (0,13 Mol) Thionylchlorid gegeben. Unter häufigem Umschwenken wurde im Wasserbad unter Rückfluß auf 65° erwärmt. Nach 45 Min. war alles in Lösung gegangen. Das überschüssige Thionylchlorid wurde i.Vak. abgezogen, der kristalline Rückstand mit Petroläther (30 - 50°) gewaschen und bis zur weiteren Umsetzung unter Petroläther aufbewahrt.

Schmp.: 50 - 51°

IR - Spektrum (KBr): 1775 cm^{-1} (CO-Val., Carboxylgruppe)

1, 3, 3, 4-Tetraphenylazetidinon-(2)

Die Darstellung erfolgte in einer geschlossenen, mit trockenem Stickstoff begasten Apparatur: Zu einer gerührten Suspension von 3, 45 g (0, 015 Mol) Diphenylacetylchlorid in 15 ml absol. Petroläther (30 - 50°) wurden tropfenweise 2, 1 ml (0, 02 Mol) absol. Triäthylamin, gelöst in 10 ml absol. Petroläther, hinzugegeben. Nach 2 stdg. Rühren hatte die Suspension eine zitronengelbe Farbe angenommen. Mit Hilfe des Stickstoffs wurde die Suspension durch eine G-3-Fritte in einen zweiten Kolben gedrückt, der eine Lösung von 2, 7 g (0, 015 Mol) Benzalanilin in 6 ml absol. Äther enthielt. Mit zweimal je 15 ml absol. Petroläther wurde das anfallende Triäthylaminhydrochlorid gespült und die Petrolätherlösung in die Benzalanilinlösung hinübergedrückt. Nach 30 Min. Stehen trat Kristallisation ein, wobei allmählich, über Nacht, eine Entfärbung der Lösung eintrat.

Ausbeute: 3, 60 g (= 64% d. Th.) gelbe, körnige Kristalle; nach dem Umkristallisieren aus siedendem Äthanol; nadelförmige, weiße, voluminöse Kristalle.

Schmp.: 160 - 161° (Äthanol); 159 - 160° (Eisessig)[27]

DC (KG, Fließm. V): Rf 0, 82

IR - Spektrum (KBr): 1735 cm^{-1} (CO-Val.); (CCl_4): 1755 cm^{-1} (CO-Val.)

NMR - Spektrum (CCl_4): Singlett (1 H) bei τ = 4, 15

Mol.-Gew.: $C_{27}H_{21}NO$ Ber. : 375, 47
Gef. : 379 (Benzol osmometr.)

Umsetzung von 1, 3, 3, 4-Tetraphenylazetidinon-(2) mit Lithiumaluminiumhydrid

In einem 250-ml-Dreihalskolben mit Tropftrichter, Rührer und Rückflußkühler mit Chlorcalciumrohr wurden 1, 0 g (3, 75 mMol) 1, 3, 3, 4-Tetraphenylazetidinon-(2) in 100 ml absol. Äther suspendiert bzw. gelöst. Bei der Durchführung dieser Umsetzung wurde der geringen Löslichkeit des Azetidinons wegen die inverse Zugabe bevorzugt. Dann wurden 170 mg (4, 1 mMol) 90proz. Lithiumaluminiumhydrid, suspendiert in 30 ml absol. Äther, in drei Anteilen hinzugefügt. Anschließend wurde 6 Std. unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlung und Zerlegung des Ansatzes wurde vom ausgeschiedenen Aluminiumhydroxid abgetrennt, dieses noch zweimal mit je 50 ml Äther extrahiert und die vereinigten Ätherextrakte nach kurzem Trocknen über wenig frisch geglühtem Natriumsulfat über eine Vigreuxkolonne (Wasserbad 50^{o}) bei Normaldruck abdestilliert. Der restliche Äther wurde i. Vak. abgezogen. Nach Aufheben des Vak. gegen Stickstoff blieben 1, 05 g eines zähflüssigen, gelben Öles zurück, das aminartig roch; (pH 7 - 8, Indikatorpapier). Eine anschließende Extraktion des Reduktionsrückstandes mit Benzol, um eventuell nicht reduziertes Ausgangsprodukt wieder zu isolieren, verlief negativ.

DC (KG, Fließm. V): Rf 0, 26; Rf 0, 38 (Hauptmenge); Rf 0, 90; Rf 0, 97.

IR - Spektrum (CCl_4): 3585 cm^{-1} (OH-Val., freies OH);
3410 cm^{-1} (NH-Val.); 2710 cm^{-1} (CH-Val., Aldehyd);
1728 cm^{-1} (CO-Val., Aldehyd); 1317 cm^{-1} (C-O-Val.);
1047 cm^{-1} (OH-Def.).

Aufarbeitung des Gesamtumsetzungsproduktes

Das Gemisch wurde über Nacht bei -40^{o} unter Petroläther aufbewahrt; es trat keine Kristallisation ein. Der Petroläther wurde i. Vak. abgezogen und das zurückbleibende Gemisch mit 30 ml Äther aufgenommen. Nach der Zugabe von 30 ml Wasser wurde unter Eiskühlung und häufigem Umschwenken 2, 7 ml n HCl tropfenweise hinzugegeben. Die wässrige Phase wurde abgetrennt und der leicht gelb gefärbte Äther (Teil B) noch zweimal mit je 30 ml Wasser gewaschen. Die vereinigten wässrigen Auszüge (Teil A) wurden mit

kalt gesättigter Sodalösung alkalisiert und dreimal ausgeäthert. Nach kurzem Trocknen der vereinigten Ätherextrakte über wenig Natriumsulfat und Kaliumcarbonat wurde der Äther i. Vak. abgezogen. Es blieben 154 mg eines Öles zurück.

DC (KG, Fließm. V): Rf 0, 11; Rf 0, 25 (Hauptmenge); Rf 0, 33; Rf 0, 85; Rf 0, 87; Rf 0, 92.

Teil B = bei obiger Aufarbeitung zurückbleibende, gelb gefärbte Ätherlösung: Rf 0, 33 (Hauptmenge); Rf 0, 77; Rf 0, 85; Rf 0, 92.

Es gelang also das Produkt Rf 0, 25 auf diese Weise von der Substanz Rf 0, 33, dem Hauptumsetzungsprodukt, abzutrennen. Gleichzeitig trat aber auch Zersetzung ein, was durch Zunahme der Substanzzahl, sowie Zunahme der Fleckintensität bei den Substanzen mit hohem Rf-Wert ersichtlich war.

Eine Kugelrohrdestillation des Teiles A lieferte bei 90 - 120° (Luftbad) und 1 - 2 Torr eine klare, ölige Flüssigkeit, die dc einheitlich war (Rf 0, 25).

IR - Spektrum (CCl_4): 3475 cm^{-1} (NH-Val.); 3390 cm^{-1} (NH-Val.); 1620 cm^{-1} (NH-Def.); 1275 cm^{-1} (C-N arom. Amin).

Die Substanz ließ sich nicht in ein Pikrat überführen.

Mit Teil B wurde eine sc Trennung durchgeführt:

60, 0 Kieselgel 0, 2 - 0, 5 (op. Merck) wurden mit dem Fließmittel Petroläther/Äther angeschlämmt und dann in eine Säule von 40 cm Länge und 1, 5 cm Durchmesser gegeben. Darauf wurde Teil B, gelöst in 2 ml Äther, auf den Säulenkopf gegeben und mit dem gleichen Fließmittel chromatographiert. 50 ml Vorlauf wurden abgetrennt und anschließend 54 Fraktionen zu 8 ml aufgefangen.

DC (KG, Fließm. V): Vorlauf: Rf 0, 92; Rf 0, 85;
Fraktionen 1 - 7: Rf 0, 77; Rf 0, 92; 9 - 17: Rf 0, 77; 18 - 43: Rf 0, 33.

Isolierte Base: Fraktionen 18 - 43: 140 mg

Schmp.: 42 - 44°

IR-Spektrum (CCl_4): 3535 cm^{-1}, 3585 cm^{-1} (OH-Val.);
3410 cm^{-1}, 3430 cm^{-1} (NH-Val.); 1317 cm^{-1} (C-O-Val.);
1047 cm^{-1} (OH-Def.)

Mol.-Gew.: $C_{27}H_{25}NO$ Ber. : 379,50
Gef. : 377,3 (Benzol osmometr.)

Phenylurethan:

Zu einer Lösung von 50 ml der isolierten Base in 5 ml n-Pentan wurde tropfenweise 1 ml Phenylisocyanat hinzugefügt. Es trat eine sofortige weiße, flockige Fällung auf, die nach zweitägigem Stehen abfiltriert wurde.

Schmp.: 180°

$C_{34}H_{30}N_2O_2$ (498,62) Ber. : N 5,62
Gef. : N 5,80

Piperidyl-(2)-essigsäurehydrochlorid [29)]

Zu einer Lösung von 10,0 g (0,0577 Mol) Pyridyl-(2)-essigsäurehydrochlorid in 50 ml Wasser wurden 0,25 g Platindioxid gegeben. Nach 25 stdg. Schütteln bei Raumtemperatur unter 1,1 atm. Wasserstoffdruck kam die Hydrierung zum Stillstand.
Wasserstoffaufnahme: 4550 ± 100 ml bei 714 Torr und 15°; theoret. Wasserstoffaufnahme: 3890 ml, ohne die Wasserstoffaufnahme des Platindioxids.

Die Lösung wurde vom Platin abfiltriert und aus dem Filtrat bei 40° und Wasserstrahlpumpenvak. das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Der ölige Rückstand kristallisierte beim Stehen langsam durch.
Ausbeute: 10,2 g = 98% d.Th.

Schmp.: 175°

DC (KG, Fließm. III): Rf 0,0; (KG, Fließm. VI): Rf 0,2

IR-Spektrum (KBr): 1725 cm^{-1} (CO-Val., Carbonsäure)

Piperidyl-(2)-essigsäurechlorid-hydrochlorid

9,0 g (0,05 Mol) Piperidyl-(2)-essigsäurehydrochlorid wurden mehrere Stunden bei 50° und 10 Torr über P_2O_5 getrocknet. Danach wurde das Pulver

in 100 ml Chloroform s.a. suspendiert und in einen 500 ml Dreihalskolben gegeben. Unter Rühren wurden bei Raumtemperatur 50 ml frisch über Chinolin destilliertes Thionylchlorid zugetropft. Nach Zugabe von 0,01 ml Pyridin wurde bei einer Badtemperatur von 40° drei Stunden gerührt. Dann wurde die Mischung noch 10 Min. bei 70° Badtemperatur erhitzt. Nach dem Erkalten zunächst auf Raumtemperatur und dann auf 5 - 10° unter Feuchtigkeitsschutz wurde das Kristallisat abgesaugt und mit wenig kaltem absol. Äther gewaschen. Das erhaltene Säurechlorid wurde sofort weiterverarbeitet. Die Mutterlauge wurde i. Vak. bei max. 40° Badtemperatur auf 20 - 30 ml eingeengt und zur Kristallisation gebracht.

Schmp.: 149 - 150°

1-Azabicyclo[4.2.0]octanon-(2) [29]

6,0 g (0,03 Mol) Piperidyl-(2)-essigsäurechloridhydrochlorid wurden feingepulvert und in 750 ml absol. Dioxan suspendiert. Zu der hochtourig gerührten Suspension wurden innerhalb von mehr als zwei Stunden 25 ml (0,12 Mol) absol. Triaethylamin zugetropft und anschließend 4 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Nach dem Stehen über Nacht wurde von 7,0 g ungelöster Substanz abgesaugt: theoret. sind 8,18 g (0,06 Mol) Triäthylammoniumchlorid zu erwarten. Aus dem Filtrat wurde bei max. 30° Badtemperatur und Wasserstrahlpumpenvakuum am Rotationsverdampfer das Lösungsmittel abdestilliert. Es blieben 3,5 g eines öligen, gelbgefärbten Rückstandes.

DC (KG, Fließm. III): Rf 0,0 (Hauptmenge); Rf 0,25 (Dimere); Rf 0,70 (Monomere); nach Extraktion mit Äther: Rf 0,25; Rf 0,70; nach Kugelrohrdestillation bei 0,5 Torr und 65 - 70° (Luftbad): 0,8 g = 21,7% d. Th.; Rf 0,70.

IR-Spektrum (CCl_4): 1756 cm^{-1} (CO-Val.)

GC (P-E, Säule B, He 2,5 atü, 205°): t_R 7,2 Min.

Umsetzung von 1-Azabicyclo[4.2.0]octanon-(2) mit Lithiumaluminiumhydrid

In einem 1-l-Dreihalskolben mit Rührer, Tropftrichter und Rückflußkühler mit Chlorcalciumrohr wurden 100 mg (2, 6 mMol) 90proz. Lithiumaluminiumhydrid in 150 ml absol. Äther gelöst und tropfenweise unter ständigem Rühren eine Lösung von 324 mg (2, 6 mMol) 1-Azabicyclo[4.2.0]octanon-(2) in 100 ml absol. Äther zugegeben. Nach 30 Min. war das Zutropfen beendet, anschließend wurde noch 2 Std. unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen und Zerlegen des Ansatzes wurde vom ausgeschiedenen Aluminiumhydroxid abgetrennt, dieses noch zweimal mit Äther extrahiert und die vereinigten Ätherextrakte 12 Std. über wenig Natriumsulfat und Kaliumcarbonat getrocknet. Nach Abdestillieren des Äthers bei Normaldruck über eine Kolonne blieb ein blaßgelber eigentümlich aromatisch riechender öliger Rückstand. Nach kurzem Evakuieren (15 Torr) betrug die Menge des Reduktionsproduktes 0, 260 g, was einer Ausbeute von 80% d. Th. entspricht.

DC (KG, Fließm. I): Rf 0, 2; Rf 0, 53; Rf 0, 8; Rf 0, 92 (Mengenverhältnis ca. 90 : 1 : 1 : 1)

GC (P-E, Säule B, 205°, He 2, 5 atü): t_R 1, 2 Min.; t_R 4, 5 Min. auth. 1-Azabicyclo[4.2.0]octan: t_R 1, 2 Min.; auth. 2-(β-Hydroxyäthyl)-piperidin: t_R 4, 5 Min.
(F & M, Säule A, He Rot. 30, E 10^2x 16): KR-Dest. Rückstd. t_R 2, 8 Min.; Fraktion 1 t_R 2, 8 Min.; Fraktion 2 t_R 1, 0 Min.; t_R 1, 5 Min.; t_R 2, 8 Min.; auth. 2-(β-Hydroxyäthyl)-piperidin t_R 2, 8 Min.

IR-Spektrum (CCl_4): Gesamtdreduktionsprodukt: 1068 cm^{-1} (OH-Def.); 3320 cm^{-1} (OH-, NH-Val.); 3640 cm^{-1} (OH-Val.) Fraktion 1 (KBr): 1048 cm^{-1} (OH-Def.); 3200 - 3500 cm^{-1} (OH-, NH-Val.); Fraktion 2 (CCl_4): 1068 cm^{-1} (OH-Def.)

Phenylurethan des 2-(β-Hydroxyäthyl)-piperidins (Fraktion 1)
Darst. s. N-Methylpiperidon-(2)
Schmp.: 134 - 135°
IR-Spektrum (KBr): 1730 cm^{-1} (CO-Val.)

$C_{14}H_{20}N_2O_2$ (248, 326)
Ber. : N 11, 27
Gef. : N 11, 28

2-(β-Hydroxyäthyl)-piperidin (Fraktion 1):

Schmp.: 37 - 38°; auth. 2-(β-Hydroxyäthyl)-piperidin: 37°

Elementaranalyse: $C_7H_{15}NO$ (129, 205)
Ber. : C 65, 2 H 11, 6
Gef. : C 64, 73 H 11, 8 (Substanz ist hygroskop.)

NMR-Spektrum (CCl_4): s. allg. Teil

2-(β-Chloräthyl)-piperidin-hydrochlorid

12, 9 g (0, 10 Mol) 2-(β-Hydroxyäthyl)-piperidin wurden in 100 ml absol. Chloroform gelöst, auf 0° abgekühlt und zu 46 ml Thionylchlorid unter Rühren getropft. Dann wurde 2 Std. bei Raumtemperatur gerührt; innerhalb einer weiteren Std. wurde langsam zum Rückfluß erhitzt. Nach 1 stdg. Rühren wurden 50 ml Äthanol hinzugegeben und erneut 1 Std. unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Einengen der Lösung und Versetzen mit wenig Äther bildete sich ein Kristallbrei, dessen Kristalle nach dem Waschen mit Äthanol einen Schmp. von 163° zeigten.
Ausbeute: 13, 0 g = 70% d. Th.

1-Azabicyclo[4.2.0]octan[33)]

11, 2 g (0, 06 Mol) 2-(β-Chloräthyl)-piperidin-hydrochlorid und 5, 12 g (0, 128 Mol) Natriumhydroxid wurden in 1, 2 l Wasser bei Raumtemperatur gemischt (Eisbad), unter Rühren auf 65 - 70° erwärmt und 2 Std. bei dieser Temperatur belassen. Nach dem Überschichten mit 200 ml Äther wurden 40, 0 g Kaliumhydroxid in wenig Wasser zugegeben, die Lösung mit Natriumcarbonat gesättigt und mit 5mal 100 ml Äther ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat und wenig Natriumcarbonat und Kaliumhydroxid wurde der Äther bei Normaldruck über eine Kolonne abdestilliert. Die anschließende Destillation bei Normaldruck ergab 1, 74 g (20, 5% d. Th.) eines Öles.

$Sdp._{738}$: 146 - 147°

DC (KH, Fließm. III): Rf 0,85

NMR - Spektrum (CCl_4): s. allg. Teil

α-Phenyl-α-pyridyl-(2)-acetonitril

DC (KG, Fließm. III): Rf 0,8

Schmp.: 84°

IR - Spektrum (KBr): 2220 cm^{-1} (CN-Val.)

α-Phenyl-α-pyridyl-(2)-acetamid[47]

Ausbeute: 15,0 = 80% d.Th.

Schmp.: 136°

DC (KG, Fließm. III): Rf 0,0

IR - Spektrum (KBr): 3400 cm^{-1} (NH_2-Val), 1670 cm^{-1} und 1685 cm^{-1} (CO-Val. und NH_2-Def.)

α-Phenyl-α-piperidyl-(2)-acetamid[47]

Eine vollkommene Abtrennung des z.T. kolloid vorliegenden Platins wurde durch Verdünnen der Lösung auf das doppelte Volumen und anschließendes vierstündiges Zentrifugieren bei 4700 U/Min. erreicht.

Ausbeute: 11,5 g = 70% d.Th.

Schmp.: 164°

DC (KG, Fließm. III): Rf 0,0

IR - Spektrum (KBr): 3350 cm^{-1}, 3160 cm^{-1} (NH_2-Val); 3300 cm^{-1} (NH-Val.); 1685 cm^{-1} (CO-Val.).

α-Phenyl-α-piperidyl-(2)-essigsäure-hydrochlorid[47]

Ausbeute: 5,2 g = 85% d.Th.

Schmp.: 252 - 255°

---

47) F. MOLL, Arch. Pharmaz. 301, 250 (1968)

DC (KG, Fließm. III): Rf 0,7

IR-Spektrum (KBr): 1715 cm^{-1} (CO-Val., Carboxylgruppe).

α-Phenyl-α-piperidyl-(2)-essigsäurechlorid-hydrochlorid[47)]

Ausgangsmenge: 9,0 g (0,038 Mol) α-Phenyl-α-piperidylessigsäure

Ausbeute: 9,7 g = 92% d.Th.

Schmp.: 135 - 138°

IR-Spektrum ($CHCl_3$): 1775 cm^{-1} (CO-Val., Säurechlorid).

3-Phenyl-1-azabicyclo[4.2.0]octanon-(2)[47)]

Abweichend von der in der Lit. angegebenen Vorschrift wurde statt der sc Trennung eine Extraktion des öligen Rückstandes a) mit Äther b) mit CCl_4 und c) mit Dioxan vorgenommen.

DC (KG, Fließm. III): a) Rf 0,70; b) Rf 0,70; c) Rf 0,0

IR-Spektrum (CCl_4): a) 1745 cm^{-1} (CO-Val.); b) 1745 cm^{-1} (CO-Val.); c) 1735 cm^{-1} (CO-Val., Schulter), 1640 cm^{-1} (CO-Val. Polymere)

GC (GC-2, He 4 atü, 45 psi, 220°, Säule B): a) t_R 21,8 Min. (99%); t_R 25 Min. (1%); b) gleiche Retentionszeiten.

Schmp.: 68°

Umsetzung von 3-Phenyl-1-azabicyclo[4.2.0]octanon-(2) mit Lithiumaluminiumhydrid

In einem 250 ml Dreihalskolben mit Rührer, Tropftrichter und Rückflußkühler mit Chlorcalciumrohr wurden 75 mg (0,0015 Mol) 90proz. Lithiumaluminiumhydrid in 100 ml absol. Äther vorgelegt und unter Rühren 200 mg (0,001 Mol) 22, gelöst in 50 ml absol. Äther tropfenweise hinzugegeben. Nach beendeter Zugabe wurde 6 Std. unter Rückfluß erhitzt und dann wie üblich aufgearbeitet. Nach Zerlegung des Komplexes wurde das ausgeschiedene Aluminiumhydroxid in einem Allihn'schen Rohr mit Äther extrahiert.

Gesamtreduktionsprodukt: ölig, gelblich gefärbt, aminartig riechend.

DC (KG, Fließm. III): Rf 0,0 (Hauptmenge); Rf 0,15; Rf 0,26; Rf 0,60; 22 Rf 0,70.

GC (GC-2, Säule B, He 4 atü, 40 psi, 220°): t_R 2,9 Min. (25%), t_R 7,2 Min. (3%), t_R 11 Min. (10%), t_R 20,2 Min. (60%); zur Ermittlung der prozentualen Anteile wurde das Gewicht der einzelnen Peaks bestimmt.

IR - Spektrum (CCl_4): 1048 cm^{-1} (OH-Def.); 1455 cm^{-1} (C=C Aromat); 1755 cm^{-1} (CO-Val.); 3030 cm^{-1} (=CH-Val.); 3300 cm^{-1} (NH-Val.); 3600, 3635 (OH-Val.)

Die Substanzen t_R 2,9 Min. (Fraktion 1), t_R 11 Min. (Fraktion 2) und t_R 20,2 Min. (Fraktion 3) wurden präp. gc vom Gesamtumsetzungsprodukt abgetrennt (Bed. s. GC).

IR - Spektrum Fraktion 1 (CCl_4): 1045 cm^{-1} (OH-Def.); 1455 cm^{-1} (C=C Aromat); 3030 cm^{-1} (=CH-Val.); 3630 cm^{-1} (OH-Val.)
Fraktion 2 (CCl_4): 1455 cm^{-1} (C=C Aromat); 2930 cm^{-1} (CH-Val.); 3030 cm^{-1} (=CH-Val.); 3400 cm^{-1} (NH-Val.)
Fraktion 3 (CCl_4): 1048 cm^{-1} (OH-Def.); 1450 cm^{-1} (C=C Aromat); 3030 cm^{-1} (=CH-Val.); 3380 cm^{-1} (NH-Val.); 3600, 3635 cm^{-1} (OH-Val.)
2-Benzylpiperidin (CCl_4): 1449 cm^{-1} (C=C Aromat); 2930 cm^{-1} (CH-Val.); 3030 cm^{-1} (=CH-Val.); 3330 cm^{-1} (NH-Val.)
2-Phenyläthanol-(1) (CCl_4): 1045 cm^{-1} (OH-Def.); 3610, 3635 cm^{-1} (OH-Val.); 1455 cm^{-1} (C=C Aromat)

2-Phenyl-2-piperidyl-(2)-äthanol-(1) (CCl_4): 1045 cm^{-1} (OH-Def.); 1448 cm^{-1} (C=C Aromat); 3030 cm^{-1} (=CH-Val.); 3300 cm^{-1} (NH-Val.); 3600, 3635 cm^{-1} (OH-Val.)

Durchführung der Chromotropsäurereaktion mit Fraktion 3[34) 35)]

10 mg der Fraktion 3 wurden in einen 100 ml Rundkolben gegeben, der mit einem 40 cm langen Liebigkühler mit Waschaufsatz versehen war. Nach Hinzufügen von 20 ml 5 proz. Schwefelsäure wurde 20 Min. bis zum Sieden erhitzt, anschließend mit Eiswasser gekühlt und das Waschwasser der Lösung hinzugegeben. 1 ml dieser Lösung wurde mit 1,5 ml wässriger Chromotropsäurelösung versetzt und nach Zugabe von 8 ml 81 proz. Schwefelsäure wurde erneut 20 Min. lang bei 80° erwärmt. Nach dem Abkühlen zeigte sich auch nach 30-min. Stehen keinerlei Verfärbung der Lösung.

Phenyl-piperidyl-(2)-essigsäuremethylester

3,0 g (0,1 Mol) Phenylpiperidylessigsäurehydrochlorid wurden in 100 ml absol. Methanol gelöst und bei Raumtemperatur wurde unter Rühren 6 Std. lang HCl-Gas eingeleitet. Anschließend wurde die Lösung auf 20 ml eingeengt, mit verdünnter Natronlauge neutralisiert, mit Wasser versetzt, mit Soda alkalisiert und mit warmem Äthylacetat extrahiert. Nach dem Abdestillieren des Äthylacetates i. Vak. blieb eine ölige, leicht gelbgefärbte, zähflüssige Masse zurück.

Ausbeute: 2,4 g = 89% d. Th.

DC (KG, Fließm. III): Rf 0,0 bis Rf 0,8 (Schwanzbildung); Ritalinbase: Rf 0,81

Mikrodestillation: kurze Vigreuxkolonne, Ölbadtemp. 180°, 0,5 - 1 Torr: 138 - 145°

DC (KG, Fließm. III): Rf 0,82; Ritalinbase Rf 0,81

GC (GC-2, 190°, He 4,5 atü, 44 psi, E-1 Säule B): t_R 6,0 Min.; Ritalinbase t_R 6,0 Min.

IR - Spektrum (CCl_4): 1735 cm^{-1} (CO-Val.); 2855 cm^{-1} (CH_3-Val.);
Ritalinbase (CCl_4): 1725 cm^{-1} (CO-Val.); 2855 cm^{-1} (CH_3-Val.)

NMR - Spektrum ($CDCl_3$): τ = 6,36 (3H) O-CH_3-Gruppe

2-Phenyl-2-piperidyl-(2)-äthanol-(1) (Alkohol S)

1) In einem 250 ml Dreihalskolben mit Tropftrichter, Rührer und Rückflußkühler mit Chlorcalciumrohr wurden 90 mg (0,002 Mol) 90proz. Lithiumaluminiumhydrid in 100 ml absol. Dioxan vorgelegt und unter Rühren tropfenweise mit 380 mg (0,0016 Mol) Phenylpiperidyl-(2)-methylester, gelöst in 50 ml absol. Dioxan, versetzt. Nach beendeter Zugabe wurde 4 Std. unter Rückfluß erhitzt. Die weitere Aufarbeitung erfolgte wie üblich.

IR - Spektrum (CCl_4): 1730 cm^{-1} (CO-Val.), kein Anzeichen für einen Alkohol.

2) Der Ätherextrakt des Ansatzes 1) wurde über wenig frisch geglühtem Natriumsulfat getrocknet und erneut der Reduktion unterworfen. Vorlage: 305 mg (0,008 Mol) 90proz. Lithiumaluminiumhydrid. Es wurde 7 Std. unter Rückfluß erhitzt; nach der Aufarbeitung blieben 171 mg (51% d.Th.) eines öligen, aminartig riechenden Gesamtrückstandes.

IR - Spektrum (CCl_4): 1045 cm^{-1} (OH-Def.); 3600 cm^{-1} und 3635 cm^{-1} (OH-Val.)

GC (GC-2, He über KOH vorgereinigt, 4 atü, 50 psi, 220°, E-1, Säule C) t_R 13,2 Min.; (Säule B) 40 psi: t_R 20,2 Min.

2-Phenyl-2-piperidyl-(2)-äthanol-(1) (Alkohol T)

Nach gleicher Vorschrift (vgl. Alkohol S, 2)) wurden 7,7 g (0,033 Mol) Ritalinbase zum Alkohol T reduziert.

Ausbeute: 5,70 g = 81% d.Th.; weiße, nadelförmige Kristalle

Schmp.: 88° (umkristallisiert aus Äther)

IR - Spektrum (CCl_4): 1045 cm^{-1} (OH-Def.); 3310 cm^{-1} (NH-, OH-Val.)
(KBr): 1067 cm^{-1} (OH-Def.); 3310 cm^{-1} (NH-Val.); 3440 cm^{-1} (OH-Val.)

GC (GC-2, Bed. s. Alkohol S): Säule C t_R 13, 2 Min.; Säule B t_R 20, 2 Min.

$C_{13}H_{19}NO$ (205, 2) Gef. : 211 ($CHCl_3$ osmometr.)
205 (massenspektrometr.)

Ber. : C 76, 03 H 9, 32 N 6, 82

Gef. : C 76, 05 H 9, 22 N 6, 90

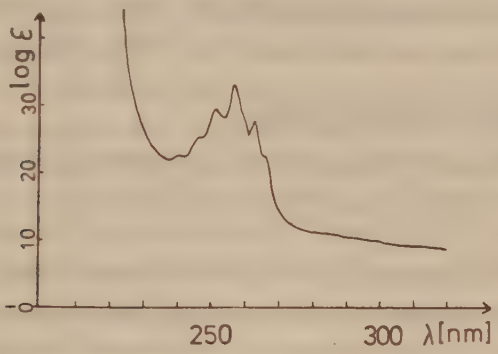


Abb. 49: UV-Absorptionsspektrum (Methanol) von 2-Phenyl-2-piperidyl-(2)-äthanol-(1) (Alkohol T)

UV - Spektrum (Methanol): $\lambda_{max.}$ 256 nm (ε 2194), 264 nm (ε 1955), 252 nm (ε 2047).

2-Phenyl-2-piperidyl-(2)-äthanol-(1) (Alkohol R) (Fraktion 3)

GC (Bed. s. Alkohol S): Vergleich mit Alkohol S, und Alkohol T: alle drei Alkohole wiesen die gleiche Retentionszeit von t_R 20, 2 Min. auf; eine Mischspritze lieferte einen einheitlichen Peak.

DC (PA, Fließm. VII): Rf 0, 72; Alkohol S: Rf 0, 70; Alkohol T: Rf 0, 72.

Phenylurethan: Darst. s. N-Methylpiperidon-(2);

Schmp. : 165° (umkristallisiert aus n-Pentan)

IR - Spektrum (KBr): 1735 cm^{-1} (CO-Val.)

$C_{20}H_{24}N_2O_2$ (324, 4) Gef. : 344, 05
346, 22 (Dioxan osmometr.)

Ber. : N 8, 65

Gef. : N 8, 57

Triphenylboroxazin: Darst. s. 2-(β-Hydroxäthyl)-piperidin

Das Boroxazin fiel ölig an; es konnte durch Zusatz von n-Pentan zur Kristallisation gebracht werden.

Schmp.: 110°; $C_{25}H_{30}N O_2B$ (387, 44) Ber. : N 3, 62

Gef. : N 3, 8

2-Phenyl-2-piperidyl-(2)-chloräthan

2, 0 g (0, 01 Mol) 2-Phenyl-2-piperidyl-(2)-äthanol-(1) wurden 12 Std. bei 40° und 10 Torr über P_2O_5 getrocknet und anschließend in einem 250 ml-Dreihalskolben in 10 ml absol. Chloroform gelöst. Bei einer Temperatur von 0° - 5° (Eisbad) wurden 2, 65 g (0, 22 Mol) frisch über Chinolin destilliertes Thionylchlorid tropfenweise hinzugefügt. Nach beendeter Zugabe wurde das Eisbad entfernt und das Gemisch 3 Std. lang bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurden 1, 5 ml absol. Äthanol tropfenweise hinzugefügt und das Gemisch weitere 3 Std. bei 65° - 70° unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen zunächst auf Zimmertemperatur und dann auf 0° - 5° trat nach eintägigem Stehen keine Fällung ein. Nach Zugabe von insgesamt 10 ml absol. Äther fiel das Umsetzungsprodukt als weiße, amorphe Masse an, die abgesaugt wurde und mit wenig Äther gewaschen wurde.

Ausbeute: 1, 9 g = 73% d. Th.

Schmp.: 183°

IR - Spektrum (KBr): 735 cm^{-1} (CCl-Val.)

3-Phenyl-1-azabicylo[4.2.0]octan

6, 0 g (0, 027 Mol) Alkylchloridhydrochlorid, gelöst in 300 ml Wasser, wurden langsam innerhalb von 1 1/2 Std. zu einer hochtourig gerührten 0, 3proz. Natronlauge (900 ml) bei einer Wasserbadtemperatur von 70° zugetropft und noch zwei Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Die anfangs milchigweiße Mischung wurde langsam klar und viele durchsichtige "Öltröpfchen" schwammen in der Lösung. Anschließend wurde mit Schnee und

Viehsalz auf ca. 0° - 3° gekühlt und 60, 0 g einer 50proz. Kalilauge von der gleichen Temperatur tropfenweise hinzugegeben. Nun wurde mehrmals mit insgesamt 1, 5 l Äther extrahiert und die vereinigten Ätherauszüge über Nacht über frisch geglühtem Natriumsulfat und einigen Rotuli Kaliumhydroxid getrocknet. Anschließend wurde der Äther unter Normaldruck bei einer Badtemperatur von 48° - 50° über eine Vigreuxkolonne abdestilliert. Es blieben 3, 8 g (= 87% d. Th.) eines schwach gelbgefärbten Öles zurück.
Eine Mikrodestillation bei 95° - 100° Ölbadtemperatur und 1 Torr lieferte ein farbloses, öliges Produkt. Das Vakuum wurde gegen Stickstoff aufgehoben, um eine eventuell stattfindende Carbonatbildung zu vermeiden. Je 1 ml der Substanz wurde in braune, mit Stickstoff gespülte Ampullen eingeschmolzen.

DC (KG, Fließm. III): Rf 0, 15; (PA, Fließm. VII): Rf 0, 80

GC (Bed. s. 2-Phenyl-2-piperidyl-(2)-äthanol-(1)): t_R 7, 2 Min.

IR - Spektrum (unverd.): keinerlei Anzeichen einer OH-Gruppierung und keine CCl-Val.

$C_{13}H_{17}N$ (187, 287) Gef. : 202 ($CHCl_3$ osmometr.)

Ber. : N 7,49

Gef. : N 7, 3

UV - Spektrum (Methanol): $\lambda_{max.}$ 260 nm (ε 1457), 270 nm (ε 985), 262 nm (ε 1360), 254 nm (ε 1240)

n_D^{20} 1, 5472

Schmp.: -2°

Zur Ermittlung des Schmelzpunktes wurde die Substanz in flüssiger Luft abgekühlt und dann in ein Kältebad von -60° gegeben. Das Kältebad wurde gerührt und erwärmte sich dabei langsam. Bei -2° verflüssigte sich die Substanz am Rande des Prüfröhrchens schlagartig. Bis $+2^{\circ}$ waren in der Mitte des Röhrchens noch einige Kristalle zu beobachten.

Bildung eines quartären Salzes:

0, 2 ml des bicyclischen Produktes wurden in wenig absol. Äther gelöst und zu dieser Lösung eine ätherische Lösung einer äquivalenten Menge Methyl-

jodid gegeben. Sofort fiel eine weiße Masse an, die beim Absaugen des Äthers durchkristallisierte. Die Kristalle waren sehr hygroskopisch und zerflossen an der Luft.

Versuch zur Darstellung der polymeren Verbindung

0,5 ml 3-Phenyl-1-azabicyclo[4.2.0]octan wurden mit der gleichen Menge BF_3-ätherat versetzt. Die Substanz wurde milchig weiß und war von schmieriger Konsistenz. Sie zeigte sofort keinen aminartigen Geruch mehr. Nach zweistündigem Stehen trat beim Reiben mit einem Glasstab plötzlich Verfestigung ein. Die Substanz war nun weißlich grau und amorph.

Schmp.: 60° - 80°; bei 60° begann die Substanz zu erweichen und "schmolz" bei 80°

Mol.-Gew. ($CHCl_3$ osmometr.) nach: 1 Std. : 285,4
4 Std. : 346
12 Std. : 388
3 d : 747; anschließend konstant

DC (PA, Fließm. VII): Rf 0,0 (Hauptmenge); Rf 0,80

Versuch zur Darstellung eines Oxalates[48)]

2 ml mit Oxalsäure gesättigter Äther wurden mit 0,1 ml des tert. Amins unter starkem Schütteln bei Eiskühlung versetzt. Das Oxalat fiel sofort als glasige Masse an, die nach längerem Stehen im Eisbad langsam durchkristallisierte.

Schmp.: 84°

$C_{15}H_{18}NO_4$ (276,31) Ber. : N 5,1
Gef. : N 4,8

Isolierung des Δ^1-Piperideins[37)]

125 mg o-Aminobenzaldehyd wurden in 64 ml aus 1,4 g Citronensäure und 0,54 g Natriumhydroxid dargestelltem Citratpuffer vom pH 4,6 - 4,8 bei 40°

48) K.T. FINLEY, A.D. BAITSHOLTS, J. WILSON und C.A. BISHOP, Anal. Chim. Acta 37, 227 (1967)

unter heftigem Umschwenken gelöst und die Lösung rasch in Eis auf 25° - 30° abgekühlt. Hierzu wurde sofort die schwach salzsaure Lösung des Ätherextraktes gegeben und nach Überprüfung des pH-Wertes weitere 50 ml Pufferlösung hinzugefügt. Unmittelbar nach dem Zusammengeben der beiden Lösungen trat ein Farbumschlag nach orangerot ein. Die Farbe glich der einer Bichromatlösung. Nach 1 stdg. Stehenlassen im thermostatisierten Wasserbad (25°), der pH-Wert hatte sich nach dieser Zeit nicht geändert, wurde die Lösung filtriert und unter hochtourigem Rühren nach und nach mit 280 mg fein pulverisierter Pikrinsäure versetzt. Es trat sofort eine feine gelblichrote Fällung ein. 1 Std. wurde noch weiter gerührt und dann der Ansatz über Nacht bei Raumtemperatur stehengelassen. Es hatte sich eine geringe Menge eines zinnoberroten Pikrates abgeschieden. Nach sechsstündigem Stehen in Eis wurde das Pikrat auf einer Mikrofritte (G_3) gesammelt und über P_2O_5 bei Raumtemperatur und 1 Torr getrocknet.

Ausbeute: 2, 6 mg

Farbe: rostrot

Schmp.: 172 - 174°

IR-Spektrum (KBr): 700, 755, 775 cm^{-1} (N=O-Val.); 1315, 1365, 1555, 1566 cm^{-1} ($C-NO_2$-Val.); 3030 cm^{-1} (=CH-Val.)

Methylierung der 6-Aminopenicillansäure

A. Darstellung des Diazomethans

31, 0 g (0, 3 Mol) Nitrosomethylharnstoff wurden in kleinen Anteilen in 350 ml Äther, unter dauerndem Umschwenken eingetragen. Der Äther war mit 120 ml 40proz. Kalilauge unterschichtet. Die Temperatur durfte beim Eintragen des Nitrosomethylharnstoffs $+5^{\circ}$ nicht überschreiten. 10 Min. nach der letzten Zugabe wurde die Diazomethanlösung abgegossen und über Nacht über wenigen Rotuli Kaliumhydroxid getrocknet.

B. Methylierung der 6-Aminopenicillansäure

12, 5 g (0, 06 Mol) 6-Aminopenicillansäure wurden in der noch kalten Diazomethanlösung suspendiert. Nach Zusatz von einigen Tropfen Wasser wurde

das Eisbad entfernt. Mit allmählicher Erwärmung trat eine lebhafte Stickstoffentwicklung auf. Bei 24° Raumtemperatur wurde weitergerührt. Nach 2 Std. war der größte Teil in Lösung gegangen. Es wurde noch 1 Std. weitergerührt und dann von 1, 6 g unumgesetzten Material abfiltriert. Die ätherische Lösung wurde 3 Std. über wenig Natriumsulfat getrocknet und dann i. Vak. auf 30 ml eingeengt.

DC (KH, Fließm. IV): Rf 0, 20 (Hauptmenge, 6-Aminopenicillansäuremethylester); Rf 0, 26 (6-N-Methylaminopenicillansäuremethylester); Rf 0, 50 (6-N, N-Dimethylaminopenicillansäuremethylester)

SC: Säule: 1 m x 3 cm, Kieselgel 0, 05 - 0, 2 mm (Merck)
Lösungsmittel: zu Beginn 1 l Äther, dann 900 ml Äther/Äthylacetat 2 : 1, dann 400 ml Äther/Äthylacetat 1 : 1; (3 Tage über Calciumchlorid vorgetrocknet)

Vorlauf: 400 ml
Anschließend wurden 98 Fraktionen zu 30 ml aufgefangen.
Nach der dc-Untersuchung konnte aus den
Fraktionen 6 - 10 0, 5 g 6-N, N-Dimethylaminopenicillansäuremethylester
Fraktionen 13 - 22 2, 5 g 6-N-Methylaminopenicillansäuremethylester
Fraktionen 31 - 66 5, 8 g 6-Aminopenicillansäuremethylester isoliert werden.

6-Aminopenicillansäuremethylester: federartige, gelblichweiße Kristalle

Schmp.: 58 - 59°

IR - Spektrum (CCl_4): 1758 cm^{-1} (CO-Val., Ester)
1787 cm^{-1} (CO-Val., Azetidinonring); 3335, 3405 cm^{-1} (NH-Val.)

$C_9H_{14}N_2O_3S$ (230, 29)

Ber. : C 46, 95 H 6, 13 N 12, 17 S 13, 92
Gef. : C 47, 03 H 6, 24 N 12, 31 S 13, 63

NMR - Spektrum (CCl_4) und ($CCl_4 + D_2O$): geminale Methylgruppen:
τ = 8, 38 (3H), τ = 8, 44 (3H); O-CH_3-Gruppe: τ = 6, 25 (3H)

Methylprotonenzahl zur Gesamtprotonenzahl 9 : 14

6-N-Methylaminopenicillansäuremethylester: ölig, nicht destillierbar

IR-Spektrum (CCl_4): 1758 cm^{-1} (CO-Val., Ester); 1785 cm^{-1} (CO-Val., Azetidinonring); 3340 cm^{-1} (NH-Val.)

$C_{10}H_{16}N_2O_3S$ (244,3)

Ber. : C 49,16 H 6,60 N 11,47 S 13,12

Gef. : C 49,05 H 6,68 N 11,25 S 12,57

NMR-Spektrum (CCl_4) und ($CCl_4 + D_2O$): Geminale Methylgruppen: τ = 8,4 (3H) und τ = 8,55 (3H); N-Methylgruppe: τ = 7,51 (3H); O-Methylgruppe: τ = 6,26 (3H); NH-Proton τ = 8,25

Methylprotonenzahl zur Gesamtprotonenzahl: 12 : 16

6-N,N-Dimethylaminopenicillansäuremethylester: ölig, nicht destillierbar

IR-Spektrum (CCl_4): 1756 cm^{-1} (CO-Val., Ester); 1786 cm^{-1} (CO-Val., Azetidinonring); keine NH-Bande erkennbar.

NMR-Spektrum (CCl_4): geminale Methylgruppen: τ = 8,4 (3H) und τ = 6,55 (3H); $-O-CH_3$-Gruppe: τ = 6,28 (3H); N-Dimethyl-Gruppe: τ = 7,7 (6H); τ = 7,05 (1H) Verunreinigung.

Methylprotonenzahl zur Gesamtprotonenzahl: 15 : 18

Reduktion des 6-Aminopenicillansäuremethylesters

In einem 250 ml Dreihalskolben mit Rührer, Tropftrichter und Rückflußkühler mit Chlorcalciumrohr wurden 420 mg (0,01 Mol) 90proz. Lithiumaluminiumhydrid in 50 ml absol. Äther vorgelegt und unter Rühren tropfenweise innerhalb von 20 Min. eine Lösung von 1,15 g (0,005 Mol) 6-Aminopenicillansäuremethylester in 80 ml absol. Äther hinzugefügt. Nach beendeter Zugabe wurde 4 Std. unter Rückfluß erhitzt, anschließend auf 5° abgekühlt und unter weiterem Rühren das überschüssige Lithiumaluminiumhydrid, sowie der gebildete Komplex mit der gerade notwendigen Menge Eiswasser unter hochtourigem Rühren zerlegt. Vom ausgeschiedenen Aluminiumhydroxid wurde abgetrennt und dieses noch dreimal mit je 50 ml Äther extrahiert. Die vereinigten Ätherauszüge wurden nur kurz über wenig Natriumsulfat und

Kaliumcarbonat getrocknet. Anschließend erfolgte eine Extraktion mit Methylenchlorid und Butylacetat. Bei der Aufarbeitung trat eine immer intensivere Gelbfärbung des Reduktionsansatzes, sowie Geruch nach Schwefel auf.

Als Gesamtreduktionsprodukt wurden 700 mg eines leicht gelbgefärbten Öles erhalten; pH 7 - 8 (Indikatorpapier)

DC (KH, Fließm. II): Rf 0,05 Rf 0,15; Rf 0,28; Rf 0,43; Rf 0,60;
6-Aminopenicillansäuremethylester: Rf 0,73;
(KH, Fließm. VIII): Reduktionsprodukt: Rf 0,60 - 0,80;
2-Aminoäthanol-1: Rf 0,50

IR - Spektrum (CCl_4): 1033 cm^{-1} (OH-Def.); 1368 cm^{-1} ($C(CH_3)_2$-Def.); 2950, 2858 cm^{-1} (CH_3-Val.); 3300 - 3340 cm^{-1} (NH-Val.); 3570, 3635 cm^{-1} (OH-Val.); 1455 cm^{-1} (C-CH_3 asymmetr.).

NMR - Spektrum ($(CD_3)_2CO$ und $(CD_3)_2CO + D_2O$): Durch Vergleich beider Spektren konnte nur festgestellt werden, daß bei Messungen mit D_2O-Zusatz fünf Protonen ausgetauscht wurden.

Versuch zur Darstellung eines Hydrochlorides

Zu einer Menge von 30 mg des Reduktionsproduktes, das in wenig Äther gelöst war, wurde tropfenweise ätherische Salzsäure hinzugegeben. Es trat sofort eine weiße Fällung auf, die sich nach kurzer Zeit gelb färbte. Nach dem Abdunsten des Äthers zerlief die Substanz bei Luftzutritt.

Versuch zur Darstellung eines Oxalates

Zu einer Menge von 30 mg des Reduktionsproduktes, gelöst in Äther, wurde tropfenweise eine ätherische, gesättigte Oxalsäurelösung gegeben. Es trat sofort eine weiße, voluminöse Fällung auf. Bei dem Versuch, die Verbindung zu isolieren, zerlief diese sofort bei Luftzutritt unter Bildung einer zähen, braunen Masse.

Ein Phenylurethan wurde durch Zugabe von Phenylisocyanat zu einer Lösung des Reduktionsproduktes in n-Pentan dargestellt. Nach dreitägigem Stehen bei 4° hatten sich wenige flache Kristallplatten gebildet. Nach eintägigem Stehen unter Luftzutritt begann die Substanz sich zu zersetzen.

Schmp.: 155 - 160°

IR - Spektrum ($CHCl_3$): 1735 cm^{-1} (CO-Val.)

$C_{22}H_{28}N_4O_4S$ (444, 50) Ber. : N 12, 55

Gef. : N 10, 22 !

Umsetzung des Reduktionsproduktes mit Diphenylborinsäure

103 mg (0, 5 mMol) Reduktionsprodukt - berechnet auf den erwarteten Alkohol - wurden in 1 ml Methanol unter Zusatz von 0, 5 ml Wasser gelöst und mit 1 ml methanolischer Lösung, die 267 mg (0, 7 mMol) Diphenylborinsäure enthielt, versetzt. Anschließend wurde auf einem Wasserbad von 95° unter Rückfluß 3 Std. erhitzt und dann die Lösung i. Vak. bis auf 0, 2 - 0, 5 ml eingeengt. Dann wurde die gleiche Menge absol. Methanol hinzugefügt und der Ansatz durch kurzes Erhitzen erneut in Lösung gebracht. Beim Erkalten trat nur eine geringe Fällung weniger, weißer Kristalle auf.

Schmp.: ab 175° Braunfärbung; Zersetzung über 240°.

Darstellung von neutralem Raney-Nickel

In einem 5 l Becherglas wurden 50, 0 g einer 38proz. (bez. auf Ni) gepulverten Aluminium-Nickel-Legierung in 500 ml Wasser aufgeschwämmt. Dann wurde festes Natriumhydroxid ohne Kühlen so schnell zugegeben, daß es gerade nicht überschäumte. Es trat bei der sehr stürmisch verlaufenden Reaktion eine Induktionszeit von ca. 1 Min auf. Die Mischung kam zum Sieden. Wenn bei weiterer Natriumhydroxidzugabe keine nennenswerte Reaktion mehr stattfand, wozu etwa 80, 0 Natriumhydroxid benötigt wurden, ließ man 10 Min. stehen und hielt die Mischung anschließend ca. 2 Std. lang, solange H_2 entwich, auf einem Wasserbad bei 70°. Das Nickel setzte sich schwammig zu Boden, die überstehende wässrige Schicht wurde dekantiert und der Kontakt mit insgesamt 10 - 15 l Wasser neutralgewaschen. Das fertige Raney-Nickel wurde bis zur weiteren Verwendung, 1 - 2 Tage lang, unter Wasser aufbewahrt.

Hydrogenolyse von 6-Aminopenicillansäure mit Raney-Nickel

Natriumsalz der 6-Aminopenicillansäure

1,62 g (0,075 Mol) 6 APS wurden in einem 500 ml Rundkolben in 100 ml Wasser suspendiert, auf 0^{o} gekühlt und unter Umschwenken tropfenweise mit 7,5 ml n Natriumhydroxidlösung versetzt. Die Lösung wurde sofort wie folgt weiterverarbeitet:

Hydrogenolyse von 6-Aminopenicillansäure

Drei Teelöffel (9,0 g) voll frisch bereitetem Raney-Nickel wurden unter Umschwenken zu einer Lösung von 1,79 g (0,075 Mol) 6-APS-Na in 100 ml Wasser gegeben. Die Mischung wurde sofort zum Sieden erhitzt, indem der Kolben in ein auf 170^{o} vorgeheiztes Ölbad gebracht wurde. Nach 2 1/2-minütigem Sieden wurde die Reaktion abgebrochen, indem der Kolben in ein Eisbad gebracht wurde. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur wurde vom Nickel abfiltriert und der Rückstand noch fünfmal mit je 20 ml Wasser eluiert. Die vereinigten Filtrate wurden durch tropfenweisen Zusatz von n Salzsäure auf einen pH-Wert von 5 - 6 gebracht. Vom ausfallenden Aluminiumhydroxid wurde über eine G-4-Fritte abfiltriert, deren Boden mit einer dünnen Schicht von mit Wasser angeschlämmtem Cellulosepulver (MN Standard für SC) bedeckt war. Das erhaltene Filtrat wurde am Rotationsverdampfer bei max. 40^{o} zur Trockne eingeengt. Der weiße bis leicht grünlich gefärbte Rückstand (Nickelchlorid) wurde sofort bei 40^{o} und 10 - 15 Torr über P_2O_5 getrocknet.

Ausbeute: 1,28 g; keine einheitliche Kristallform; Gemenge mit $NiCl_2$ und NaCl; anorg. Best. (ber. als NaCl): 19,2%

Cl-Gehalt: 11,6%, Titration n. Mohr 0,01 n $AgNO_3$ (F = 1,005)
S-frei: Lassaigne

Schmp.: ab 130^{o} Plastischwerden der Substanz
$178 - 180^{o}$ Schmelzen unter Zersetzung (Braunfärbung)

Löslichkeit: H_2O lösl.
Aethanol wenig lösl.
weitere org. Lösungsmittel unlöslich

DC (TG, Fließm. X): Rf 0,5

IR-Spektrum (KBr): 3100, 3230 cm^{-1} (NH-Val.); 2965 cm^{-1} (CH_3-Val., asymmetr.) 2875 cm^{-1} (CH_3-Val., symmetr.); 1753 cm^{-1} (CO-Val., β-Lactamcarbonyl); 1665 cm^{-1} (CO-Val, Amid); 1468 cm^{-1} (C-CH_3-Def., asymmetr.); 1349, 1385 cm^{-1} (C-$(CH_3)_2$-Def., symmetr.).

UV-Spektrum (H_2O): 10 mg/100 ml; keinerlei Absorption zwischen 220-700 nm.

NMR-Spektrum (D_2O): s. allg. Teil

Mol.-Gew.: $C_8H_{14}N_2O_3$ (186,21)
Gef.: 186 (massenspektrometr.)

Umsetzung des isolierten Gemenges mit Phtalsäureanhydrid[42)]

Eine Mischung von 93 mg (0,5 mMol) des Hydrogenolyseproduktes I in 0,4 ml Dimethylformamid (DMF) und 0,21 ml Triäthylamin (1,5 mMol) wurde 1 Std. bei 0 - 5° gerührt. Eine Lösung von 70 mg (0,5 mMol) Phtalsäureanhydrid in 0,3 ml DMF wurde tropfenweise zugesetzt, so daß die Temperatur unter 10° blieb. 15 Min. wurde noch bei dieser Temperatur belassen, dann das Eisbad entfernt und die Mischung 3,5 Std. bei Raumtemperatur (22°) gerührt. Die milchig weiße Lösung wurde abfiltriert und das Filtrat mit 3 ml absol. Äther versetzt. Die gefällte weiße, amorphe und schmierige Substanz wurde über Nacht bei -10° unter absol. Äther aufbewahrt. Nach Reiben mit einem Glasstab trat Kristallisation ein.

Ausbeute: 105 mg = 49% d. Th.

IR - Spektrum (KBr): Die Substanz ließ sich kaum mit KBr verreiben, schmolz bei Druck und zerfloß zu einer klebrigen Masse; CO-Val. (Azetidinonring) bei 1750 cm^{-1}.

Zur Elementaranalyse wurde 14 Std. bei Raumtemperatur über P_2O_5 bei 12 - 15 Torr getrocknet.

$C_{22}H_{33}N_3O_6$ (435,53)

Ber. : C 60,60 H 7,74 N 9,65

Gef. : C 59,44 H 7,85 N 9,34

Schmp.: ab 35° Zerlaufen der Substanz

Löslichkeit: unlösl. in CCl_4, $CHCl_3$, CS_2.

Umsetzung des Hydrogenolyseproduktes I mit Diazomethan

200 mg (1 mMol) des Hydrogenolyseproduktes I wurden in 6 ml absol. Äther suspendiert und unter Rühren zunächst bei 10° und dann bei Raumtemperatur eine aus 600 mg (6 mMol) Nitrosomethylharnstoff frisch bereitete Diazomethanlösung zugetropft. Nach 45 Min. trat Verkleben der Substanz ein; die Reaktion wurde abgebrochen. Von der unumgesetzten Masse wurde abfiltriert und das Filtrat eingeengt.

Ausbeute: 30 mg (gelbl. Öl)

IR - Spektrum (CCl_4): 1765 cm^{-1} (CO-Val., β-Lactamcarbonyl); 1745 cm^{-1} (CO-Val., Estercarbonyl); 1690 cm^{-1} (CO-Val., Carbonsäure).

DC (KF, Fließm. IV, Det. $KMnO_4$): Rf 0,0; Rf 0,15; Rf 0,21; (Zersetzungsspur bis zur Front)

N-Acetyl-desthio-6-aminopenicillansäure

24 mg des Hydrogenolyseproduktes I wurden mit einer Mischung von 30 mg Acetanhydrid in 1 ml Eisessig bei Raumtemperatur 1 Std. gerührt; i. Vak. abdestilliert und anschließend 24 Std. bei 2 Torr über P_2O_5 und $NaO\ddot{H}$ getrocknet; weiße, kristalline Substanz.

Schmp.: 122 - 123°

IR - Spektrum (KBr): s. allg. Teil

NMR - Spektrum (CD_3COOD): s. allg. Teil

DC (TG, Fließm. X): Rf 0,3

Hydrogenolyse von 6-Aminopenicillansäure (Methode II)

1,62 g 6-APS (0,075 Mol) suspendiert in 100 ml Wasser wurden in einen 250-ml-Dreihalskolben, mit Rührer und Intensivkühler, gegeben. Nach der Zugabe von 9,0 g Raney-Nickel wurde die Suspension unter hochtourigem Rühren in ein auf 170° vorgeheiztes Ölbad gebracht. Vom beginnenden Sieden, nach 3 - 4 Min., wurde 10 Min. unter Rückfluß erhitzt, sodann die Reaktion abgebrochen, indem der Kolben in ein Eisbad gebracht wurde. Nach Abkühlen auf ca. +5° wurde vom Nickel abfiltriert, dieses noch zweimal mit je 50 ml Wasser aufgeschlämmt und erneut abfiltriert. Die vereinigten Filtrate wurden auf pH 5 - 6 gebracht, wobei eine leicht grünliche Färbung der Lösung auftrat (Bindung des kolloiden Nickels als $NiCl_2$). Nach Ausfällung des Aluminiumhydroxids wurde dieses über eine G_4-Fritte (Cellulosepulver, s. Hydrogenolyseprodukt I) abfiltriert und das Filtrat i. Vak. (12 - 15 Torr) bei max. 40° zur Trockne eingeengt. Der Rückstand bestand aus einem grünlich-weißen, z. T. sirupartigen Kristallbrei. Ein Teil wurde über Nacht über P_2O_5 und 12 - 15 Torr bei 60° getrocknet,

während der Hauptteil des Rückstandes durch tropfenweise Zugabe von warmem Wasser gelöst und anschließend mit 100 ml absol., siedendem Äthanol versetzt wurde. Nach dem Stehenlassen über Nacht bei ca. 5° hatten sich weiße kristalline Nadeln gebildet, die abgesaugt und getrocknet wurden. Nach weiterem Einengen der Mutterlauge und längerem Stehenlassen konnten weitere Kristalle erhalten werden.

Ausbeute: 510 mg;
rhombenförmige, klar durchsichtige Kristalle

Schmp. : ab 245° beginnende Verfärbung
ab 252 - 254° Schmelzen unter Zersetzung (Braunfärbung)

Löslichkeit: lsl. : Wasser, pH 6 (Indikatorpapier)
unlsl. : Aceton, Chloroform, Methanol, Benzol, Pyridin, Tetrachlorkohlenstoff, CS_2, Acetonitril.
Aethanol: kalt unlösl.
heiß wenig lösl.
DMSO: wenig lösl.

Mol.-Gew.: 185 (kryoskopisch), 186 (massenspektrometr.)

Elementaranalyse:

1) C 51,11 H 7,58 N 14,77
2) C 51,06 H 7,51 N 14,55
Rest 1): O 26,54
2): O 26,88

1): C= 94,7 ≙ C_8
H= 13,99 ≙ H_{14}
N= 27,0 ≙ N_2
O= 49,0 ≙ O_3

2): C= 94,5 ≙ C_8
H= 13,97 ≙ H_{14}
N= 26,95 ≙ N_2
O= 49,7 ≙ O_3

$C_8H_{14}N_2O_3$ (186,21)

Ber. : C 51,60 H 7,57 N 15,04
Gef. : C 51,11 H 7,58 N 14,77

DC (TG, Fließm. X): Rf 0,5

IR-Spektrum (KBr): 3420 cm^{-1} (NH-Val.); 3190 cm^{-1} (NH-Val., assoz.); 2962 cm^{-1} (CH_3-Val., asymmetr.); 2875 cm^{-1} (CH_3-Val., symmetr.) 1675 cm^{-1} (CO-Val., Amid); 1633 cm^{-1} (NH-Def., prim., sek. Amin); 1530 cm^{-1} (Amidbande II) 1462 cm^{-1} (C-CH_3-Def., asymmetr.); 1385, 1365 cm^{-1} (HC-$(CH_3)_2$-Def., symmetr.); 1280 cm^{-1} (Amidbande III, sek. Amid).

NMR-Spektrum (D_2O): s. allg. Teil

2-Keto-3-isopropylpiperazincarbonsäure-(6)-äthylester

40 mg (0,2 mMol) des Hydrogenolyseproduktes II wurden mit 5 ml absol. HCl-gesättigten-Äthanol versetzt und 2 Std. bei 70° unter Rückfluß unter weiterem Einleiten von HCl-Gas erhitzt. Anschließend wurde zuerst im Wasserstrahlpumpenvak. eingeengt und der Rückstand weiter für 3 1/2 Std. unter Ölpumpenvak. belassen. Nach Aufhebung des Vak. gg. N_2 wurde die Base bei 0° unter Äther mit Sodalsg. freigesetzt, noch viermal mit je 10 ml Äther extrahiert, die vereinigten Filtrate kurz über wenig Na_2SO_4 getrocknet und der Äther i. Vak. abgezogen.

Es blieben 26 mg (60% d. Th.) eines gelblichen Öles zurück.

IR-Spektrum (CCl_4): 1740 cm^{-1} (CO-Val., Ester)

2-Keto-3-isopropylpiperazincarbonsäure-(6)-hydrochlorid

18,6 mg (0,1 mMol) des Hydrogenolyseproduktes II wurden bei 0° mit 1 ml 0,1 n HCl versetzt und die Lösung sofort i. Vak. eingeengt. Nach dem Trocknen blieb eine weiße kristalline Substanz zurück, die einen Schmp. von 201° aufwies.

IR-Spektrum (KBr): 1720 cm^{-1} (CO-Val., freie Carboxylgruppe)

LITERATURVERZEICHNIS

1) J.D. DUNITZ und V. SCHOMAKER, J. chem. Physics 20, 1703 (1952)

2) E. LIPPERT und H. PRIGGE, Z. Elektrochemie 67, 415, 554 (1963)

3) R.B. WOODWARD in H.T. CLARKE, J.R. JOHNSON und R. ROBINSON (Herausg.), The Chemistry of Penicillin, Priceton, NJ., 1949

4) F. MOLL, Arch. Pharmaz. 301, 272 (1968)

5) F. MOLL, Vortr. Hptvers. Dtsch. Pharmaz. Ges. Würzburg 1967; Ref. Pharmaz. Ztg. 41, 1446 (1967)

6) L. D'OR und J. FUGER, Bull. Soc. roy. Sci. Liege 25, 14 (1956); C.A. 50, 11 114 (1956)

7) E.R. LIPPINCOTT, J. chem. Physics 17, 1351 (1949)

8) H. UELZMANN, J. org. Chemistry 25, 671 (1960)

9) N.L. PADDOCK, Nature (London) 167, 1070 (1951); Chem. und Ind. 1953, 63

10) L.H. CONOVER und D.S. TARBELL, J. Amer. chem. Soc. 72, 3586 (1950)

11) M. MOUSSERON, R. JAQUIER, M. MOUSSERON-CANET und R. ZAGDOUN, Bull. Soc. chim. France 1952, 1042

12) E. WIBERG, Angew. Chem. 65, 16 (1953)

13) A. HAJOS, Komplexe Hydride, Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin 1966

14) E.L. ELIEL, E.W. DELLA und M.M. ROGIC, J. org. Chemistry 27, 4712 (1962)

15) M. RANEY, Ind. Engng. Chem. 32, 1190 (1940)

16) L.K. FREIDLIN und N.J. ZIMINOVA, Ber. Akad. Wiss. UdSSR 74, 955 (1950)

17) M. PILKUHN und A. WINSEL, Z. Elektrochem. Ber. Bunsenges. Physikal. Chemie 63, 1056 (1959)

18) O.E. EDWARDS und T. SINGH, Canad. J. Chem. 32, 683 (1954)

19) F. BLICKE und E.P. TSAO, J. Amer. chem. Soc. 75, 4334 (1953)

20) F. BLICKE und W.A. GOULD, J. org. Chemistry 23, 1102 (1958)

21) E. TESTA, L. FONTANELLA und G.F. CHRISTIANI, Liebigs Ann. Chem. 626, 114 (1959)

22) E. TESTA, F. FAVA und L. FONTANELLA, ibid. 614, 167 (1958)

23) E. TESTA, L. FONTANELLA, L. MARIANI und G.F. CRISTIANI, ibid. 639, 157 (1961)

24) M.E. SPEETER und W.H. MARONEY, J. Amer. chem. Soc. 76, 5810 (1954)

25) AL. SPASOV und B. PANAIOTOVA, Godisknik Sofiiskiya Univ., Fiz.-Mat. Fak., 52 (3), 81 (1957 - 1958); C.A. 53, 17 992

26) H. STAUDINGER, Ber. dtsch. chem. Ges. 40, 1147 (1907)

27) H. STAUDINGER, Ber. dtsch. chem. Ges. 50, 1035 (1917)

28) D. OPITZ und M. KLEEMANN, Liebigs Ann. Chem. 665, 100 (1963)

29) F. MOLL, Z. Naturforsch. 21 b, 297 (1966); Arch. Pharmaz. 301, 230 (1968)

30) N. ZELINSKI, Ber. dtsch. chem. Ges. 41, 2628 (1908)

31) F. MOLL und H. AUTERHOFF, Arch. Pharmaz. 295, 92 (1962)

32) H.J. ROTH und H. NOUR EL DIN, Arch. Pharmaz. 295, 688 (1962)

33) E.R. LAVAGNINO, R.R. CHAUVETTE, W.N. CANNON und E.C. KORNFELD, J. Amer. chem. Soc. 82, 2609 (1960)

34) H. AUTERHOFF und V. LOHMANN, DAZ 97, 904 (1957)

35) H. AUTERHOFF und F. MOLL, Arch. Pharmaz. 291, 555 (1958)

36) F. MOLL und H. AUTERHOFF, Arch. Pharmaz. 295, 52 (1962)

37) CH. SCHÖPF, A. KOMZAK, F. BRAUN und E. JACOBI, Liebigs Ann. Chem. 559, 5 (1948)

38) F.R. BATCHELOR, F.P. DOYLE, J.H.C. NAYLER und G.N. ROLISON, Nature (London) 183, 257 (1959)

39) K. KAUFMANN und K. BAUER, Naturwissenschaften 47, 474 (1960)

40) W. DÜRCKHEIMER und M. SCHORR, Liebigs Ann. Chem. 702, 163 (1967)

41) E. KACZKA und K. FOLKERS in T. CLARKE, R. JOHNSON und R. ROBINSON (Herausg.), The Chemistry of Penicillin, Princeton, NJ., 1949

42) Y.G. PERRON, W.F. MINOR, L.B. CRAST und L.C. CHENEY, J. org. Chemistry 26^{III}, 3365 (1961)

43) F. FEIGL, Tüpfelanalyse II, Akademische Verlagsgesellschaft Frankfurt/Main (1960)

44) F. MOLL, Arch. Pharmaz. 296, 205 (1963)

46) F. HAASE und R. WOLFENSTEIN, Ber. dtsch. chem. Ges. 37, 3233 (1904)

47) F. MOLL, Arch. Pharmaz. 301, 250 (1968)

48) K.T. FINLEY, A.D. BAITSHOLTS, J. WILSON und C.A. BISHOP, Anal. Chim. Acta 37, 227 (1967)

Lebenslauf

Am 27. Mai 1939 wurde ich, Manfred Hannig, als zweiter Sohn des Apothekers Günter Hannig und seiner Ehefrau Ingeborg, geb. Menzen, in Dresden geboren.

Durch die Nachkriegsverhältnisse bedingt, besuchte ich nacheinander die Grundschulen in Mescheide, Kreis Gräfenhainichen, Winzenburg, Kreis Alfeld/Leine und in Schöningen, Kreis Helmstedt. Ostern 1950 trat ich in das Gymnasium in Schöningen ein. Durch erneute Wohnortwechsel meiner Eltern besuchte ich von 1950 bis 1955 die Neue Oberschule für Jungen in Braunschweig und anschließend das Gymnasium zu Melle/Hann., das ich 1959 nach bestandener Reifeprüfung verließ.

Von April 1959 bis März 1961 war ich Apothekerpraktikant in der Melm'schen Hirschapotheke in Oerlinghausen, Kreis Lemgo, bei Herrn Dr. C. Wachsmuth-Melm und legte im März 1961 die Pharmazeutische Vorprüfung in Detmold ab.

Von April 1961 bis September 1962 absolvierte ich 18 Monate Wehrdienst bei der Gebirgstruppe.

Mit Beginn des Wintersemesters 1962/63 nahm ich das Studium der Pharmazie an der Technischen Hochschule Carolo Wilhelmina in Braunschweig auf, das ich im Oktober 1965 mit der Pharmazeutischen Prüfung abschloß.

Nach sechsmonatiger Kandidatenzeit in der Apotheke meines Vaters, der Park Apotheke in Bad Salzuflen, begann ich im Mai 1966 am Pharmazeutisch-chemischen Institut der Eberhard-Karls-Universität in Tübingen unter der Anleitung von Herrn Privatdozent Dr. F. Moll mit der Anfertigung der vorliegenden Dissertation. Von September 1966 an war ich als wissenschaftliche Hilfskraft, seit September 1967 als Verwalter einer wissenschaftlichen Assistentenstelle tätig. Die Arbeit "Hydrogenolyse der

6-Aminopenicillansäure und verwandter Verbindungen" beendete ich zu Beginn des Wintersemesters 1968/69.

Im November 1966 erhielt ich die Approbation als Apotheker.

Im Januar 1967 heiratete ich Fräulein Marietta Huismans.

Meine akademischen Lehrer außer Herrn Privatdozent Dr. F. Moll waren die Herren Professoren und Dozenten:
H. Auterhoff, W. Awe, H.W. Bersch, J. Knabe, H.J. Roth, W. Schneider (Pharmazie); L. Popp (Bakteriologie und Hygiene); H.J. Bogen, K. Mägdefrau (Botanik); H. Cordes, M. Hanack, H. Hartmann, H.H. Inhoffen, G. Quinkert (Chemie); F. Lembeck, R. Weigmann (Pharmakologie); K. Steffen (Pharmakognosie); G. Cario (Physik); G. Weitzel (Physiologische Chemie).